

M/ 7esis / 2757

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

TESIS DOCTORAL

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN LA COHORTE DE AFECTADOS POR EL
SÍNDROME DEL ACEITE TÓXICO

Reg. F.M. 24.849

BIBLIOTECA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Maria Luisa García de Aguinaga
Madrid 2004

RESULTADOS.....	36
Población de estudio.....	36
Representatividad de los casos.....	36
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE SAT.....	36
Procedencia geográfica.....	36
Situación clínica: evolución de 1981 al 2003	37
FRCV actuales	38
Eventos Cardiovasculares.....	39
ANÁLISIS COMPARATIVO: CASOS-CONTROLES.....	41
Distribución por edad y sexo	41
Variables cuantitativas de FRCV.....	41
Variables cualitativas de FRCV.....	42
Obesidad	42
Hipertensión arterial.....	42
Hipercolesterolemia total e HiperLDL.....	43
HipoHDL colesteroemia.....	43
Hipertrigliceridemia	44
Hiperglucemia: diabetes y Glucemia Basal Alterada en ayunas	44
Asociación de los FRCV y Síndrome Metabólico.....	45
Otros FRCV: comparación con otras series.....	46
Tabaquismo	46
Alcohol.....	47
Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica.....	47
Antecedentes personales de Cardiopatía isquémica	47
DISCUSIÓN.....	49
Importancia del seguimiento a largo plazo del SAT.....	49
Resultados más significativos del estudio.....	50
Comparaciones con la literatura	52
Aspectos controvertidos: hipótesis etiopatogénicas de los resultados más importantes del estudio ..	54
Limitaciones y Fortalezas del estudio	64

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

TESIS DOCTORAL

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA COHORTE DE AFECTADOS POR EL SÍNDROME DEL ACEITE TÓXICO

Maria Luisa García de Aguinaga
Madrid 2004

Director de la Tesis: Prof. Dr. Javier Barbado
Tutor de la Tesis: Dr. Manuel Posada de la Paz

“Una grave enfermedad nos pone a prueba en muchas situaciones. Descubrimos la importancia que tienen cosas como andar, ver, sentir... el valor de la familia, de la amistad. Estableces otra escala de valores. Los pequeños detalles adquieren una gran importancia. Hoy día, con esta sensibilidad a flor de piel, descubro y disfruto minuto a minuto de las pequeñas cosas.

También se pasan momentos de flaqueza, de rabia contenida, de temor por el futuro. Momentos estos en los que procuro descansar y tomar aliento (...)

Vivir, incluso en la dificultad.

Un beso. Tu paciente artista.

V.A.M.”

15 de Octubre de 2001

A todas las personas y familias afectadas por esta enfermedad.

A los que luchan por salir adelante y por seguir adelante.

A aquellos que han perdido todo, los familiares, los amigos.

A mi familia y en especial a mi hijo.

A Quique, a Ana y al bebé que nunca nació.

A mis compañeros de batalla.

A los que este trabajo les da un sentido a su vida.

Y a Manolo Porcía de la JCA.

Gracias a él, esta enfermedad no he...

Yo podía haber sido tú

Que nada como esto vuelva a ocurrir

INDICE

INTRODUCCIÓN.....1

Morta-mortalidad vascular en el mundo y situación en España.....1

Importancia de los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV).....4

Asociación de Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico.....4

El Síndrome del Abdomen Tendido (SAT) en España.....6

Cronología y distribución geográfica.....6

Tomografía y Etiopatogénesis.....6

Clinica.....6

Importancia de los FRCV y mortalidad asociada con el SAT.....6

Salud en nivel y calidad.....6

Organización clínica del SAT.....6

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....7

Antecedentes.....7

Aportaciones del presente trabajo.....7

OBJETIVOS.....7

Objetivos primarios.....7

Objetivos secundarios.....7

MATERIAL Y MÉTODOS.....7

A todas las personas y familias afectadas por esta terrible enfermedad

A los que luchan por salir adelante y para que otros salgan a flote

A aquellos que han perdido hasta las fuerzas de luchar

A mi familia y en especial a mis padres,

a Quique, a Ana y al bebé que busca la luz

A mis compañeras de trabajo,

sin las que este trabajo hubiera sido imposible

Y a Manolo Posada de la Paz

Gracias a él, esta enfermedad no ha caído en el olvido

Punto del estudio.....7

Método estadístico.....7

Software utilizado.....7

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Morbi-mortalidad vascular en el mundo y situación en España.....	1
Importancia de los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV).....	4
Asociación de Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico	4
El Síndrome del Aceite Tóxico (SAT) en España	6
Cronología y distribución geográfica.....	6
Toxicología y Etiopatogenia	6
Clínica	8
Importancia de los FRCV y morbilidad vascular en el SAT.....	11
Situación social y judicial	14
Seguimiento clínico del SAT	15
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	17
Antecedentes.....	17
Aportaciones del presente trabajo	18
OBJETIVOS.....	19
Objetivos principales.....	19
Objetivos secundarios	19
MATERIAL Y MÉTODOS	21
Diseño	21
Población de estudio.....	21
Representatividad.....	22
Definición de las variables.....	23
Procedimiento de medida de las variables.....	30
Aspectos éticos.....	32
Análisis.....	33
Fases del análisis	33
Método estadístico	34
Software aplicado	35

LÍNEAS DE FUTURO	67
CONCLUSIONES	69
PUBLICACIONES Y PONENCIAS DEL EQUIPO CLÍNICO DE LA UISAT	71
BIBLIOGRAFÍA	74

Tabla 1 a. Estudios previos FRCV en afectados SAT y población general	I
Tabla 1 b. Estudios previos de FRCV, en series de población española	III
Tabla 2. Representatividad de la cohorte SAT	VIII
Tabla 3. Evolución de la situación clínica general de los afectados por el SAT	IX
Tabla 4. FRCV en la cohorte SAT	X
Tabla 5. Seguimiento de los Eventos Cardiovasculares en afectados SAT	XIII
Tabla 6. FRCV "de laboratorio" prospectivos. Variables continuas	XIV
Tabla 7. FRCV "de laboratorio" retrospectivos. Variables categoricas	XV
Tabla 8. Posicionamiento y perfil del síndrome metabólico	XVII
Tabla 9. Evolución del HbA _{1c} en la cohorte	XX
Tabla 10. Tablas de Referencia	XXIII

ÍNDICE DE TABLAS

Figura 1. Mortalidad cardiovascular en España, 1961-1990	I
Figura 2. Mortalidad cardiovascular y mortalidad total en España, 1961-1990	II
Tabla 1 a. Estudios previos: FRCV en afectados SAT y población general	I
Tabla 1 b. Estudios previos de FRCV, en series de población española	III
Tabla 2. Representatividad de la cohorte SAT	VIII
Tabla 3. Evolución de la situación clínica general de los afectados por el SAT	IX
Tabla 4. FRCV en la cohorte SAT	X
Tabla 5. Estudio de los Eventos Cardiovasculares en afectados SAT	XIII
Tabla 6. FRCV "de laboratorio" cuantitativos. Variables continuas	XIV
Tabla 7. FRCV "de laboratorio" cualitativos. Variables categóricas	XV
Tabla 8. Prevalencia y perfil del síndrome metabólico	XVII
Tabla 9. Estudio del HDL colesterol	XX
Tabla 10. Tablas de Referencia	XXIII
Figura 11. Evolución de la mortalidad cardiovascular en la cohorte SAT	17
Figura 12. Evolución de la mortalidad cardiovascular en la cohorte SAT	18
Figura 13. FRCV en la cohorte SAT y población general	21
Figura 14. FRCV en la cohorte SAT y población general por sexo y quinquenios	22
Figura 15. FRCV en la cohorte SAT y población general por sexo y quinquenios	23
Figura 16. FRCV en la cohorte SAT y población general por sexo y quinquenios	24
Figura 17. Asociación de FRCV y síndrome metabólico	30
Figura 18. FRCV en el síndrome metabólico	31
Figura 19. Modelo actual del síndrome del HDL colesterol	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mortalidad cardiovascular en España, 1965-1990	1
Figura 2. Mortalidad cardiovascular y por otras causas en España, 1990-2000	1
Figura 3. Principales FRCV	2
Figura 4. Nomogramas de riesgo cardiovascular para Europa	3
Figura 5. Protocolo clínico para los afectados por el SAT	4
Figura 6. Base de datos de pacientes SAT. Interfaz de usuario	8
Figura 7. Consentimiento Informado para el seguimiento de la cohorte SAT	9
Figura 8. Consentimiento Informado para el registro de imágenes y sonido	11
Figura 9. Lugar de residencia en 1981 de los afectados SAT	13
Figura 10. Lugar de residencia actual de los afectados SAT	14
Figura 11. Fecha de los Eventos Cardiovasculares en afectados SAT	15
Figura 12. FRCV previos a la Cardiopatía isquémica en afectados SAT	16
Figura 13. Edad, sexo y FRCV de la cohorte SAT del estudio	17
Figura 14. Edad, sexo y FRCV de la población general del estudio	19
Figura 15. FRCV: cohorte SAT y población general	21
Figura 16. FRCV: cohorte SAT y población general por sexos y quinquenios	22
Figura 17. Asociación de FRCV y Síndrome metabólico	30
Figura 18. FRCV en el estudio PANES	31
Figura 19. Modelo actual del metabolismo del HDL colesterol	33

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

INTRODUCCIÓN

AFECTACIÓN CLÍNICA POR EL SAT

1. Mortalidad vascular en el síndrome del Acute Toxic

Fotos 1-4. Medidas antropométricas

Fotos 5-8. Afectación neuromuscular

Fotos 9-11. Afectación articular

Fotos 12-13. Afectación de mucosas

Fotos 14-17. Afectación dérmica

Foto 18. Afectación pulmonar

Foto 19. Afectación hepática

Foto 20. Afectación tiroidea,

Fotos 21-23. Fenotipo SAT

ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL SAT

Foto A. Lesión vascular básica: Fase Aguda o inicial.

Foto B. Lesión vascular básica: Fase Crónica o evolucionada.

Foto C. Tromboembolismo pulmonar.

Foto D. Endocarditis trombótica no infecciosa.

INTRODUCCIÓN

1. Morbi-mortalidad vascular en el mundo y situación en España

La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular siguen ocupando en todo el mundo el primer y segundo puesto como causas individuales de muerte y se estima que seguirán siéndolo en el año 2020¹.

En Estados Unidos, mueren dos millones y medio de personas al año, más de un millón lo hacen por enfermedades cardiovasculares. En marzo de 2004, se publicaba un estudio sobre las causas de muerte en dicho país: se encuentra en primer lugar la enfermedad cardiaca (tasa de mortalidad de 258.2 por 100.000 habitantes y año), seguida de las neoplasias malignas (200.9), la enfermedad cerebrovascular (60.9), la enfermedad pulmonar crónica (44.3), los accidentes no intencionados (35.6) y la diabetes mellitus (25.2). Como factores directamente implicados, los autores atribuían el 18% del total de las muertes al tabaco, 16.6% a la dieta y al sedentarismo, 3.5% al alcohol, 3.1% a los agentes infecciosos, 2.3% a los agentes tóxicos y 1.5% a los accidentes de tráfico².

Aunque la mortalidad por enfermedad vascular ha decrecido en las últimas décadas en los países desarrollados³⁻⁴, el vaticinio no es muy halagüeño según el presidente actual de la World Heart Federation que en julio del 2003 declaraba: *“se avecina una trágica epidemia cardiovascular global. La enfermedad cardiovascular aumentará un 30% en*

los próximos 15 años en Occidente, y un 100% en los países en desarrollo⁵". El mundo industrializado está sufriendo una epidemia de enfermedades metabólicas tales como la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo II, muy relacionadas con los cambios en el estilo de vida (rápido aumento del sedentarismo y dieta abundante) que aumentan el riesgo cardiovascular, alteran la calidad de vida e incrementan el gasto sanitario⁶⁻⁷.

En este panorama desalentador, llama la atención sin embargo, que los países mediterráneos ocupan un lugar relativamente bajo en las tasas ajustadas por edad y sexo de mortalidad⁸ y morbilidad⁹⁻¹⁰ por Cardiopatía isquémica, a pesar de la elevada prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) que presentan. Esto es lo que se ha venido a denominar "la paradoja francesa" o "la paradoja española"¹¹⁻¹². Esta paradoja podría deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice de colesterol total/HDL), a la dieta mediterránea o a otros factores protectores no bien conocidos. En breve, podremos conocer mejor las bondades de la dieta mediterránea, con el estudio español Predimed, macroensayo de intervención primaria que analizará en un periodo de tres a cinco años los efectos de la dieta sobre 12.150 personas con alto riesgo cardiovascular, y que está coordinado por el Instituto de Enfermedades Cardiovasculares del Instituto de Salud Carlos III de Madrid¹³.

En España, aunque la mortalidad por eventos vasculares y la enfermedad coronaria han ido disminuyendo desde los años 60¹², las enfermedades del sistema circulatorio continúan siendo la 1º causa de muerte en mujeres y la 2º en varones tras los tumores

(Figuras 1 y 2). Originan en conjunto el 37% de todas las defunciones¹⁴. Por sexos, las tasas de mortalidad ajustadas por edad en el año 2000 ascienden a 164.4 por 100.000 habitantes y año para las mujeres y 241.4 para los hombres¹⁵; en ambos sexos aumentan claramente con la edad. A pesar de este mayor control en la mortalidad, se estima que los síndromes coronarios agudos podrían aumentar más del 10% entre 1997 y el 2005¹⁶.

2. Importancia de los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)

Desde los años 50, a raíz del estudio de Framingham¹⁷, la mejor manera de predecir y evitar la patología cardio y cerebrovascular es la detección precoz y si es posible, el control de los Factores de Riesgo Cardiovascular¹⁸.

Los principales FRCV son: la edad, la Hipertensión Arterial (HTA), las dislipemias (hipercolesterolemia total, hiperLDL, hipoHDL e hipertrigliceridemia), la diabetes, el tabaquismo, el etilismo, la obesidad y el sobrepeso, el sedentarismo, la insulinoresistencia, los antecedentes familiares (Cardiopatía isquémica precoz o muerte súbita) y las arritmias.

Otros FRCV “emergentes” aún en estudio¹⁹⁻²⁰ son los niveles elevados de homocisteína, lipoproteína A, proteína C reactiva²¹⁻²², fibrinógeno, otros marcadores de inflamación, factores de la coagulación y de forma aún inconsistente²³ la presencia de

algunos agentes infecciosos como el Citomegalovirus, el virus del Herpes Simple, el *Helicobacter pylori* o la *Chlamydia pneumoniae*²⁴⁻²⁵.

La clasificación de Grundy²⁶ (**Figura 3**), ampliamente utilizada en nuestro medio²⁷, divide a los FRCV en: **FRCV causales**, aquellos en los que existe evidencia de papel causal independiente. Son básicamente los llamados “FRCV mayores”, es decir, los más asociados a enfermedad cardiovascular y los más frecuentes en la población. Existirían además los **FRCV condicionales**: se asocian a mayor riesgo de ECV pero no existe evidencia de papel causal por dos razones: 1) el potencial aterogénico puede ser pequeño en comparación con el de los FRCV mayores y 2) su frecuencia en la población puede no ser lo suficientemente grande como para medir su efecto independiente en estudios prospectivos. Por último, los **FRCV predisponentes** son factores distales en la cadena causal de la ECV, que ejercen su acción a través de FRCV causales o condicionales.

3. Asociación de Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico

Desde el estudio de Framingham²⁸, sabemos también que los FRCV aumentan el riesgo cardiovascular de forma sinérgica por la coexistencia de varios.

En la práctica diaria, las tablas o nomogramas de riesgo que ponderan los principales FRCV, permiten a los clínicos calcular el riesgo cardiovascular individual. De esta

manera, podemos detectar a los pacientes de riesgo elevado y prevenir la aparición de eventos vasculares, pautando dietas o tratamientos médicos, tales como antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos pero también antiagregantes o anticoagulantes, que disminuyen el riesgo individual.

Debido a la existencia de la paradoja mediterránea anteriormente citada¹⁰⁻¹², hoy en día está demostrado que los nomogramas basados en la ecuación de Framingham y calculados en población norteamericana²⁹ son válidos para pacientes de alto riesgo, pero no para los países del sur de Europa, como España.

En nuestro país, deberíamos aplicar ya los nuevos nomogramas adaptados a los países de bajo riesgo recién publicados en Septiembre de 2003, por la Sociedad Europea de Cardiología. Las tablas presentadas (**Figura 4**) se basan en el proyecto SCORE y están calculadas a partir de 12 estudios de cohorte europeos que aportan una población de 250.000 personas/año y 7000 ECV fatales³⁰.

Por otro lado, el Síndrome Metabólico descrito en 1988 por Reaven³¹, y también llamado Síndrome X o Síndrome de insulinoresistencia, ha visto cambiar su definición con el tiempo³²⁻³³. Se define hoy como la agrupación de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, cifras disminuídas de HDL colesterol, HTA, obesidad de tipo androide o central e intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. También se han descrito otros eventos asociados a este síndrome: microalbuminuria,

reducción de la actividad fibrinolítica, hiperuricemia, alteraciones de la función endotelial³⁴ y esteatosis hepática³⁵.

4. El Síndrome del Aceite Tóxico

4.1. Cronología y distribución geográfica

En la primavera de 1981, apareció en España una enfermedad nueva, única en el mundo hasta ese momento: el llamado por la OMS “Síndrome del Aceite Tóxico” (SAT)³⁶ que afectó a más de 20.000 personas, el 20% de ellos menores de 15 años³⁷. Supuso una auténtica crisis de salud pública, con declaración rápida y masiva de casos: en el primer mes y medio de la epidemia, había ya 80 fallecidos y 12.000 enfermos³⁸.

La enfermedad apareció originalmente en la Comunidad de Madrid: más de 14.000 afectados fueron contabilizados en esta región. Pero rápidamente se extendió a las zonas centro y noroeste de España³⁹, sin duda como consecuencia de la forma de distribución del aceite causante, mediante vendedores ambulantes que se desplazaban por los mercadillos locales en sus propios medios de transporte. Por este motivo, la presentación de la enfermedad fue predominantemente familiar y en familias de nivel socioeconómico medio-bajo⁴⁰.

4.2. Toxicología y Etiopatogenia

La epidemia fue provocada por aceite desnaturalizado con 2% anilina para uso industrial⁴¹ que fue comprado a Francia y vendido en España. Fue distribuido en

garrafas de 5 litros y a bajo precio como aceite de oliva apto para el consumo humano, aunque en realidad era aceite de colza manipulado (60-90%), mezclado con aceite vegetal, grasas animales y sólo 0 a 5% aceite de oliva.

RAELCA, una distribuidora de aceite en Madrid, decidió refinar el aceite de forma fraudulenta para obtener así mayores beneficios económicos. En marzo de 1981, envió para refinar 3 lotes a Sevilla (vendidos antes del 15 de abril, es decir antes de la epidemia) y 2 lotes a Madrid (vendidos tras el 21 de mayo, esto es: después de comenzada el brote y coincidiendo con el pico de máxima incidencia). Estudios posteriores apuntaban a la familia de oleil-anilidas como la responsable de la enfermedad.

Finalmente, a partir de 1993, se puso en evidencia que una nueva familia de compuestos químicos, derivados del propanodiol, podía tener mayor importancia en la génesis de la epidemia. El 1-2-dioleil éster del 3-N-fenilamino,1-2 propanediol (DPAP) era mejor marcador de los aceites responsables de la enfermedad que las propias anilidas de ácidos grasos: se encontró en los aceites de la refinería de Sevilla, presumiblemente originarias de la intoxicación, y en ninguno de los lotes de la refinería de Madrid⁴². Recientemente, estudios llevados a cabo en el laboratorio del Instituto de la Grasa de Sevilla, consiguieron crear DPAPs a partir de un aceite de colza desnaturalizado con 2% de anilinas tras calentarlo a 300°C. Sin embargo, el obtener este tipo de aceites no ha sido suficiente para conseguir reproducir en animales las lesiones típicas del SAT⁴³.

Se han invocado varias hipótesis patogénicas en la aparición del SAT.

Las más admitidas hoy son las siguientes:

1. Por un lado, los tóxicos implicados indujeron un mecanismo de tipo inmunológico que fue el causante de la disfunción endotelial o endovasculitis que afectó a todos los órganos del cuerpo⁴⁴⁻⁴⁵.
2. Por otro lado, la afectación clínica dependió también de la susceptibilidad genética de cada individuo, según qué mutaciones en el gen de la N-acetil transferasa-2 porte cada individuo, lo que determina la capacidad personal de eliminar tóxicos a nivel hepático mediante el proceso de acetilación⁴⁶.

A pesar de todos los avances, quedan aspectos por dilucidar por lo que la patogenia del síndrome se sigue investigando todavía⁴⁷. Los mayores esfuerzos que se están llevando a cabo en busca del esclarecimiento de las causas de esta epidemia se están realizando utilizando animales de experimentación que cuentan con un metabolismo parecido al del ser humano, a los que se les somete a pautas de intoxicación con aceites de alto contenido en compuestos derivados de los DPAPs.

4.3. Clínica

El SAT comprende tres fases en el tiempo, con características clínicas definidas:

La fase aguda duró los dos primeros meses (mayo-junio de 1981) y se caracterizó por:

- Fiebre.
- prurito y rash cutáneo morbiliforme.
- Eosinofilia (>500 eosinófilos/mm³), que en algunos casos la cifra fue superior a 3000 eos/mm³ o mayor del 50% de la fórmula leucocitaria.
- Disnea e hipoxemia por infiltrados pulmonares intersticio-alveolares y edema pulmonar.

La fase intermedia, del segundo al cuarto mes, se caracterizó por

- Pérdida ponderal muy importante.
- Mialgias intensas y alteración de la sensibilidad.
- Afectación cutánea y de mucosas inicial, en forma de edema e infiltración con induración progresiva. Inicio del Síndrome seco.
- Elevaciones de presión arterial, glucemia, triglicéridos y colesterol.
- Hipertensión pulmonar.
- Disfagia y colestasis hepática.
- Aparición de fenómenos tromboembólicos: Infartos agudos de miocardio (IAM), ACVA, tromboembolismos pulmonares (TEP), episodios de coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis mesentéricas fueron la causa última del fallecimiento de muchos pacientes.

La fase crónica, establecida desde el cuarto mes del SAT, dio origen a las secuelas que hoy diagnosticamos y seguimos en nuestro centro⁴⁸. Son secuelas que afectan a todos los órganos de la economía, siendo las siguientes:

- Afectación neuromuscular, en forma de calambres, mioclonías, amiotrofias, parestesias, disestesias y neuropatías periféricas (habitualmente sensitivo-motoras axonales en guante y calcetín). **Fotos 5-8.**
- Afectación articular, manifestada como artralgias (axiales y periféricas) y contracturas de articulaciones (sobre todo distales: codos, muñecas, tobillos, dedos de manos y pies). **Fotos 9-11.**
- Afectación de mucosas, con síndrome seco (ocular, oral y dérmico). **Fotos 12-13.**
- Afectación dérmica, con piel moteada y de aspecto esclerodermiforme, piel gutata en escote y cuello, piel atrófica en extremidades, piel sin vello, con madarosis en cejas y alopecia difusa (pelo fino, escaso y ralo). Esporádicamente existen casos de hipertrichosis e hirsutismo, algunos en relación con la terapia corticoidea inicial. **Fotos 14-17.**
- Afectación pulmonar, persistiendo hipertensión pulmonar (leve o moderada en la mayoría de los casos), patrones ventilatorios restrictivos y disminución leve-moderada de la difusión pulmonar. **Foto 18.**
- Afectación hepática, en forma de esteatosis (ecográfica o confirmada por biopsia) con/sin hipertransaminasemia y aumentos de Gamma Glutamyl Transpeptidasa habitualmente leves. **Foto 19.**
- Afectación tiroidea, con hipotiroidismos sobre todo subclínicos. **Foto 20.**

- Un fenómeno llamativo hoy es encontrar que parte de los pacientes que fueron gravemente afectados, siendo aún niños en 1981, presentan un “fenotipo SAT” característico. Este consiste en obesidad troncal (abdomen y mamas que obligan en las mujeres a mamoplastias reductoras por sobrecarga axial) y amiotrofia distal de extremidades. Consistiría en una distribución anómala de la grasa corporal, aún de etiología incierta, muy próxima a la obesidad troncal propia del síndrome metabólico o de insulinoresistencia. **Fotos 21-23.**
- Afectación psicológica y psiquiátrica, con insomnio, pérdida de memoria por dificultad en la concentración y frecuentes síndromes ansioso-depresivos que requieren tratamiento médico. Existen dificultades para adaptarse al entorno, y como es natural, neurosis de renta en algunos casos. De forma excepcional, también se encuentran neurosis obsesivo-compulsivas por la limpieza extrema y trastornos de personalidad de tipo paranoide en torno a la idea de un posible re-envenamiento.

4.4. Importancia de los FRCV y morbilidad vascular en el SAT

4.4.1. En las fases aguda e intermedia del SAT

*** Aumento de los FRCV**

Ya desde el origen de la epidemia, en 1981, se observó que algunos pacientes desarrollaban en la fase aguda, hipertensión, dislipemia mixta e hiperglucemias⁴⁹ (algunas de estas últimas justificadas por el tratamiento corticoideo) que se autolimitaban frecuentemente a partir del 4º mes, pero que a veces se cronificaban, requiriendo control y tratamiento médicos.

En esta fase inicial, las autopsias y biopsias practicadas indicaron que existía invariablemente en casi todos los órganos, un fenómeno de endovasculitis⁵⁰ (**Foto A**), con mayor afectación de arterias que de vénulas, que evolucionaba en la fase crónica a fibrosis de la pared vascular (**Foto B**). En concreto, en páncreas, esta endovasculitis produjo, por isquemia, cuadros clínicos de pancreatitis aguda. Pero lo más sorprendente es que se han encontrado datos histológicos de pancreatitis crónica hasta en un 33% de las autopsias realizadas durante el primer año de la enfermedad⁵¹. En esta fase aguda, la inflamación y posterior fibrosis de la pared vascular podrían explicar los casos de HTA y la afectación pancreática, a su vez, la existencia de hiperglucemia y diabetes.

*** Aumento de mortalidad y morbilidad cardiovascular**

En la fase inicial, la mortalidad se debió al edema pulmonar y a la insuficiencia respiratoria aguda secundaria. En la fase intermedia, las muertes fueron por hipertensión pulmonar, cuadros de tromboembolismo pulmonar (**Foto C**), coagulación intravascular diseminada y trombosis mesentéricas. Durante la fase crónica, la afectación neuromuscular produjo en algunos pacientes una devastación muscular tal que les condujo al fallecimiento por insuficiencia ventilatoria restrictiva grave⁵².

Los primeros estudios postmortem de la fase aguda, revelan que hasta en el 54% de las autopsias realizadas, se pudieron demostrar lesiones cardiacas tales como infiltrados perivasculares, miocarditis intersticial, lesiones miocárdicas isquémicas y endocarditis

trombótica no bacteriana (**Foto D**). La mayoría no tuvieron gran repercusión clínica, pero en algunos casos dieron lugar a cuadros de miocarditis, arritmias, prolapso mitral, derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca y sobre todo Hipertensión pulmonar, fenómeno que caracterizó al SAT en su fase inicial, con una prevalencia en los primeros meses de hasta el 21% en niños y el 11% en adultos⁵³.

Una década más tarde, nuevos estudios anatomopatológicos de pacientes SAT, fallecidos incluso 10 años después de ocurrida la epidemia, revelan datos sorprendentes de cardiomiopatía que incluso pasaron silentes en vida, por lo que algunos autores aconsejan seguir a largo plazo a esta población⁵⁴.

4.4.2. En la fase crónica del SAT

*** Aumento de FRCV**

Los primeros resultados del seguimiento clínico a largo plazo de los pacientes con SAT han mostrado prevalencias altas de casi todos los FRCV⁵⁵⁻⁵⁶ (salvo el tabaquismo) e incluso de otras patologías típicamente asociadas a Diabetes como es el síndrome del túnel del carpo⁵⁷.

*** Menor mortalidad total y cardiovascular en los pacientes SAT que en la población general: la gran paradoja**

La paradoja es que este aumento de FRCV no está condicionando una mayor mortalidad de origen vascular en los afectados por el SAT. De hecho, la mortalidad global de los

enfermos de SAT es menor que la esperada, exceptuando los dos primeros años de la enfermedad (1981 y 1982)⁵⁸. De 1981 a 1998, se han registrado 2275 fallecimientos de pacientes SAT de los que se ha obtenido las causas de muerte en el 75% de los casos, destacando como causas principales: el grupo de Accidentes y Envenenamientos incluido el SAT (28.5%), neoplasias (26%) y quedando las enfermedades cardiovasculares en tercer lugar con el 24%⁵⁹.

4.5. Situación social y judicial

El sufrimiento ocasionado por el síndrome ha sido de toda índole: físico, psíquico, afectivo y social. Desde el principio, las tragedias personales han sido frecuentes: pérdida de uno o varios miembros de la familia, ausencia del padre o madre de familia implicando dificultades económicas sobreañadidas, desarrollo de incapacidades, cuadros depresivos y hospitalizaciones prolongadas acabando con la pérdida del empleo, etc. A esto hay que añadir el estigma social que supuso la enfermedad: como las primeras sospechas apuntaban a un origen infeccioso que luego fue descartado, los afectados eran aislados no sólo al inicio en los hospitales, sino también y muy posteriormente por sus vecinos o familiares. Esto, junto con las ausencias escolares por ingresos hospitalarios frecuentes, ocasionó un retraso escolar y dificultades de adaptación social en muchos de los menores con SAT.

Desde el momento en que estos problemas se fueron poniendo de manifiesto, el gobierno implementó una serie de medidas para mitigar las necesidades

socioeconómicas de los afectados⁶⁰. Sin embargo, a pesar de las ayudas institucionales ofrecidas en estos 20 años, las indemnizaciones económicas finales no se han iniciado hasta marzo del 2000.

Por otro lado, ya han sido juzgados los responsables de esta catástrofe: no sólo los dueños de las compañías que vendieron este aceite y personas directamente implicadas en el fraude, sino también los miembros de la administración que no tomaron las medidas necesarias para el control de los productos alimentarios de importación³⁸.

4.6. Seguimiento clínico del SAT

Desde el principio de la enfermedad, se creó el Plan Nacional para el Síndrome Tóxico y en 1987 el Comité Directivo Científico de la OMS para el Síndrome del Aceite Tóxico. Se firmaron acuerdos de colaboración con los CDC (Centros para el Control de Enfermedades) de los Estados Unidos y con la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid, por ser esta la más afectada en números absolutos. Gracias a este soporte organizativo, se propulsaron múltiples proyectos de investigación sobre la enfermedad.

Por otro lado, se crearon unidades de seguimiento asistenciales específicas del SAT a nivel ambulatorio, que han tenido un importante papel en la determinación de las secuelas clínicas de los afectados.

Desde 1997, al irse cerrando estas unidades, nuestro centro, la Unidad de Investigación para el Síndrome del Aceite Tóxico (UISAT) del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, se ha convertido en el único centro de referencia para el seguimiento clínico de los afectados por el SAT.

En esta unidad, se brinda asistencia médica a los afectados que lo soliciten y al mismo tiempo, se analizan todo lo relacionado con el SAT. Por este motivo, disponemos de una información privilegiada sobre las secuelas a largo plazo de este síndrome, con datos de FRCV y morbilidad cardiovascular derivada, que ahora presentamos.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO ACTUAL

1. Antecedentes

Hasta ahora, varios estudios han intentado comparar las prevalencias de los FRCV en pacientes SAT con españoles no afectados por el SAT pero refiriéndose siempre a datos de población general española publicados con anterioridad, en la Encuesta Nacional de Salud⁵⁶⁻⁶¹ o en la literatura⁶²⁻⁶³.

En las conclusiones de estos trabajos destaca un aumento sistemático de los FRCV en los pacientes SAT con respecto a los no SAT (cf. **TABLA 1 a**).

Por otra parte, dada la gran variabilidad en la prevalencia de los FRCV según la comunidad autónoma española estudiada⁶⁴ y puesto que los pacientes SAT están actualmente dispersos en todo el territorio nacional, era pertinente valorar el espectro de los FRCV según regiones. Es lo que resumimos en el análisis sistemático realizado de los estudios poblacionales realizados en toda España, que contemplan más de 4 FRCV al tiempo, publicados de 1993 al 2003 y accesibles en Pubmed⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰⁻⁷¹⁻⁷²⁻⁷³⁻⁷⁴⁻⁷⁵⁻⁷⁶. (cf. **TABLA 1 b**).

Se hacía pues necesario un nuevo trabajo, más completo, que supliera las limitaciones de los estudios de comparación pacientes SAT-no SAT previos, a saber: falta de

homogeneidad en las comparaciones de las poblaciones por no disponer de las bases de datos originales a comparar sino de datos agrupados publicados, por utilizar diferentes definiciones de FRCV (que se han modificado a lo largo de los años) y por no aportar hasta ahora información de morbilidad cardio y cerebrovascular de la población SAT en la fase crónica.

2. Aportaciones del presente trabajo

Con este estudio, se completan los realizados anteriormente, puesto que cuenta con

- datos más actuales (de 1997-2003 frente a 1993-1996 de otras series).
- datos actualizados calculados con los nuevos umbrales analíticos en vigor (para la definición de los FRCV).
- datos más completos, disponiendo de FRCV de laboratorio y clínicos, así como de mediciones de fracciones de colesterol y nivel socioeconómico.
- datos de FRCV pero también de Enfermedad vascular (CI y ACVA).
- población SAT de tamaño similar pero con espectro más amplio de edades, para evaluar no sólo qué ocurre con los FRCV de los adultos de 35-65 años, sino también en los jóvenes y en los mayores de esos límites.
- datos comparables con población española, puesto que se cuenta con ambas bases de datos y puede realizarse el mismo análisis estadístico, siendo datos recogidos simultáneamente en el tiempo y con una metodología similar.

OBJETIVOS

Los **objetivos principales** de nuestro estudio son

1. Determinar la prevalencia de FRCV en una cohorte de afectados por el SAT en la fase crónica de la enfermedad.
2. Comparar dichas prevalencias de FRCV de la cohorte SAT con las de población general española. Para ello contamos con bases de datos originales, simultáneas y completas de cohortes representativas de las dos poblaciones.
3. Analizar los Eventos Cardiovasculares (Cardiopatía isquémica y Accidentes cerebrovasculares) de la cohorte SAT, 20 años después de sucedida la intoxicación: determinar prevalencia, cronología y asociación con los FRCV previos al evento.

Objetivos secundarios

- Aportar a la comunidad científica, tablas de referencia de prevalencias de FRCV por sexo y edad (en quinquenios) de ambas poblaciones SAT y no SAT, que permitan ulteriores comparaciones con otros colectivos.

- Comparar la prevalencia de Síndrome metabólico de la cohorte SAT con la población general. Definir también el perfil del Síndrome metabólico en ambas poblaciones.

- Determinar el perfil lipídico de los pacientes con SAT afectados crónicamente.

- Conocer la situación socioeconómica y laboral, nivel de estudios y grado de invalidez de la población afectadas por el SAT, en la medida en que estas variables influyen en la prevalencia de los FRCV y los ECV.

2. Población de estudio

2.1. Definición de CASO:

Enfermo del Síndrome del Aceite Tóxico que consta en el Censo Oficial de afectados y que ha acudido voluntariamente a la unidad clínica y de investigación del SAT (UISAT), en el Hospital Carlos III de Madrid, procedente de cualquier parte de España.

2.2. Definición de CONTROL:

Persona no afectada por el SAT y incluida a través de un muestreo aleatorio por clusters de edad de la población general española, realizado para el estudio SATS.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

El diseño es doble:

- Es principalmente un estudio de CASOS (SAT) y CONTROLES (no SAT), observacional y transversal.
- Pero es también un estudio prospectivo de una cohorte de casos SAT analizados desde el año 1981: primero en el REVCEN (o Registro de Revisión del Censo Oficial de Afectados que recoge variables clínicas de la cohorte SAT global desde 1981 a 1991⁷⁷) y después, de 1997 a 2003, en nuestra unidad UISAT.

2. Población de estudio

2.1. Definición de CASO:

Enfermo del Síndrome del Aceite Tóxico que consta en el Censo Oficial de afectados y que ha acudido voluntariamente a la unidad clínica y de investigación del SAT (UISAT), en el Hospital Carlos III de Madrid, procedente de cualquier parte de España.

2.2. Definición de CONTROL:

Persona no afectada por el SAT y reclutada a través de un muestreo aleatorio por clusters de edad de la población general española, realizado para el estudio SIRS

(Spanish Insulin Resistance Study) que evalúa los FRCV en España. Estos pacientes fueron estudiados en una única visita médica durante los años 1999-2000.

El estudio CASO-CONTROL actual se centra en las personas incluídas en la franja de edad de 35 a 65 años, por ser representativa de la edad adulta en un País desarrollado, según criterios de la OMS⁷⁸.

3. Representatividad

3.1. Representatividad de los CASOS

Analizamos la representatividad de la cohorte de CASOS para poder extrapolar los resultados a toda la cohorte SAT. Para ello, comparamos los datos clínicos de los Casos SAT de nuestro estudio con los de todos los pacientes SAT de España (recogidos en la Base de datos REVCEN).

3.2. Representatividad de los CONTROLES

Se encuentra asegurada la representatividad de los CONTROLES por tratarse de un estudio de procedimientos conocidos⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸², con las siguientes características:

- reclutamiento de los pacientes a través de muestreo aleatorizado por agrupaciones (clusters) de edad, sexo y región, de la población general española
- buena tasa de respuesta (>90%).
- Multicéntrico pero con garantía de homogeneidad en la recogida de datos, por

1. formación similar de los profesionales que llevaron a cabo la obtención de datos clínicos, según un protocolo establecido
2. utilización de laboratorio centralizado para la determinación de lípidos (Fundación Jiménez Díaz de Madrid) y el uso de las mismas técnicas de laboratorio para la realización de glucemias y sobrecargas orales de glucosa, validadas por control externo.

4. Definición de las variables

4.1. Definición de las variables de estado

- Edad :

Para los CONTROLES: la edad en el momento del estudio transversal (1999-2000).

Para los CASOS: la edad en el momento de entrar a formar parte del estudio (entre el 1 de diciembre de 1997 y el 20 de febrero de 2003).

- Sexo : mujer o varón.

Sólo para los CASOS, se determinaron también:

- Provincia de domicilio en 1981 y actual (considerado el momento de entrada en el estudio).
- Municipio de Madrid en 1981 y actual.
- Nivel estudios
- Estado civil

- Situación laboral (existencia o no de incapacidad y tipo)

4.2. Definición de los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)

Establecemos dos tipos de FRCV

- Los FRCV llamados “Clínicos”, calculados con varias mediciones a lo largo del tiempo y sólo disponibles en los pacientes SAT por realizar con ellos un estudio longitudinal. En la base de datos de población general, sólo consta el FRCV clínico de Diabetes, el resto son todos de Laboratorio.
- Los FRCV llamados “de Laboratorio”, obtenidos con una única medición y en ambas poblaciones, en base a la afirmación de que una única determinación es aceptada en estudios epidemiológicos de tipo transversal⁸³.

4.2.1. FRCV CLÍNICOS

Para su definición, se aplican los nuevos criterios en vigor: HTA (JNC-VII 2003)⁸⁴, diabetes (ADA 1997)⁸³, dislipemia (ATP III 2001)⁸⁵ e IMC con dos umbrales: $imc \geq 27$ según la Sociedad Internacional Obesidad de 1998⁸⁶ e $imc \geq 30$ según la American Academy Family Physicians de 1999⁸⁷. Este último umbral es el aceptado por la OMS y la Sociedad española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) en Consensos de 1996 y 2000.

Hipertensión (HTA) clínica

Si consta en algún informe médico o si toma tratamiento para HTA o si se diagnostica HTA tras más de 3 medidas de PA (tomas en situación basal y separadas en el tiempo - en 1 semana cada una-) con PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg.

Dislipemia clínica

Si existe Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia o ambas por constar en algún informe médico o tomar tratamiento específico el paciente o si se determinan dos medidas en sangre venosa basal (separadas por 2-3 semanas) de Colesterol total \geq 240mg/dl y/o Triglicéridos \geq 160mg/dl.

Hiperglucemia clínica que comprende dos entidades:

1. Diabetes clínica (DM)

- Si consta en algún informe médico o
- si toma tratamiento o
- si glucemia basal \geq 126mg/dl en más de dos determinaciones (separadas por 2-3 semanas) o
- si glucemia basal \geq 110 y $<$ 126mg/dl y sobrecarga oral de glucosa a las 2horas de 75gr de glucosa oral \geq 200mg/dl.

Hay que tener en cuenta que en el momento de la comparación, se excluyen los pacientes tratados con insulina. Esto se debe al hecho de que fueron retirados del estudio de población general (SIRS o Estudio Español de Resistencia a la Insulina),

que pretende determinar insulinemia basal y por tanto la medida de los individuos con DMID podía alterar las mediciones.

2. Glucemia basal alterada en ayunas (GBAA)

- Si consta como tal en algún informe médico o
- si glucemia basal ≥ 110 y < 126 mg/dl y sobrecarga oral de glucosa ≥ 140 y < 200 mg/dl

4.2.2. FRCV “DE LABORATORIO”

HTA de laboratorio

Si consta en algún informe médico o si toma tto para HTA o si presenta una medida (en población general) o una o dos medidas (realizadas en el plazo de al menos 30 minutos, en los pacientes SAT) de PA en situación basal : PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg.

El procedimiento en los pacientes SAT fue el siguiente: Si la primera toma de PA era normal, se interpreta como “no HTA”. Si la primera toma era elevada, se medía una segunda toma que es la escogida para los cálculos: si es elevada es “HTA” y si no lo es “no HTA”.

Dislipemia de laboratorio

si presenta durante el estudio, una determinación en sangre venosa basal de

- Colesterol total ≥ 240 mg/dl: **Hipercolesterolemia**

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl: **Hipertrigliceridemia**
- LDL ≥ 160 mg/dl: **HiperLDLcoesterolemia**
- HDL hombres < 35 mg/dl y mujeres < 40 mg/dl: **HipoHDLcoesterolemia**

Se comparó a los pacientes según su nivel de hiperHDL (también sugerido por ATPIII)

- HDL hombres y mujeres ≥ 60 mg/dl **HiperHDLcoesterolemia**

Hiperglucemia de laboratorio

si presenta durante el estudio, una determinación de glucemia en sangre venosa basal de

< 110 mg/dl, no hiperglucemia

≥ 110 y < 126 mg/dl, **glucemia basal alterada de laboratorio.**

≥ 126 mg/dl, **diabetes laboratorio.**

Obesidad-IMC en dos categorías

< 0 ≥ 27 kg/m²

Obesidad-IMC graduado

GRADO	IMC
Sobrepeso	25-29.9 kg/m ²
Clase I	30-34.9
Clase II	35-39.9
Clase III	≥ 40

En este trabajo, analizamos las prevalencias de cada FRCV por separado, pero también asociados bajo el llamado Síndrome Metabólico, siguiendo la última definición del National Institute of Health en el Adult Treatment Panel III (ATPIII)⁸⁵ que es más sencilla de aplicar por los clínicos que las definiciones previas de la OMS⁸³ o del EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance).

Síndrome metabólico (Definición del ATPIII)

Si presenta 3 o más de los siguientes

- Obesidad Abdominal hombres $cc > 102\text{cm}$ y mujeres $cc > 88\text{ cm}$
- TRG $\geq 150\text{mg/dl}$
- HDL hombres $< 40\text{mg/dl}$ y mujeres $< 50\text{mg/dl}$
- PA $\geq 130/\geq 85\text{mmHg}$
- Glucosa basal $\geq 110\text{mg/dl}$

Síndrome metabólico “ajustado”

Dado que no disponíamos de la medición de la Circunferencia de Cintura (CC) en todos los pacientes SAT, ajustamos la definición de Síndrome metabólico del ATPIII, en base a la existencia de una correlación aceptable entre CC (en hombres $cc > 102\text{cm}$ y en mujeres $cc > 88\text{ cm}$) e imc ≥ 30 y algo más débil con imc ≥ 27 ⁸⁸.

Por otro lado, mantuvimos los dinteles para HTA del JNC-VII.

Quedaría pues la **Definición del ATPIII “ajustada”** como sigue:

Síndrome metabólico si presenta 3 o más de los siguientes

- Obesidad con imc ≥ 27
- TRG ≥ 150 mg/dl
- HDL hombres < 40 mg/dl y mujeres < 50 mg/dl
- PA $\geq 140 / \geq 90$ mmHg
- Glucosa basal ≥ 110 mg/dl

4.3. Definición de los Eventos CardioVasculares (ECV)

Cardiopatía

Cualquier afectación cardíaca que conste en la historia clínica del paciente (en informes de Cardiología) o diagnosticada en nuestra consulta (en base a clínica y pruebas complementarias: electrocardiograma (ECG), Ecocardiograma, Ergometría y/o Talio-dipiridamol).

Cardiopatía isquémica

Diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) o angina de pecho, demostrados mediante ECG, curva enzimática, gammagrafía y/o coronariografía.

Enfermedad cerebrovascular

Diagnóstico clínico que conste en informes hospitalarios de Accidente isquémico transitorio (AIT) con TAC o RNM normal o Accidente cerebrovascular agudo

(ACVA) establecido y confirmado por TAC o RNM. Para simplificar, cada vez que nos refiramos a Enfermedad Cerebrovascular, lo denominaremos "ACVA".

5. Procedimientos de medida de las variables

La homogeneidad en la recogida de los datos clínicos queda asegurada para los CASOS SAT porque este estudio sigue las pautas de la asistencia cotidiana que se presta a los afectados en la UISAT, con una misma formación y entrenamiento de los cinco médicos, especialistas en Medicina Interna, que realizan la historia clínica siguiendo un protocolo estandarizado (cf. Figura 5).

A todo paciente SAT que acude a la UISAT, se le propone realizar un seguimiento clínico anual y se analizan los datos clínicos desde su entrada en el estudio a partir de 1997 (1 diciembre) y hasta la fecha de finalización del presente estudio en el año 2003 (20 febrero). Las variables FRCV de laboratorio corresponden a su primera visita.

Después de cada revisión, se envía a cada paciente por correo a su domicilio, un informe clínico (donde constan antecedentes, anamnesis, exploración física, resultados de pruebas complementarias, valoración diagnóstica y recomendaciones terapéuticas) para asegurar la máxima coordinación sanitaria, al pedir al paciente que lleve un ejemplar del informe a su médico de atención primaria.

Los datos de cada revisión anual son incorporados a una base de datos en un sistema informatizado de acceso restringido al personal sanitario de la UISAT, gracias al cual periódicamente se llevan a cabo los análisis de los datos que interese investigar (Cf. Figura 6).

Para la realización de las medidas antropológicas, se realizó una exploración física completa (cf. Fotos 1-4) determinando:

- a) peso en kg y talla en cm, mediante báscula calibrada, con el sujeto en ropa interior y descalzo;
- b) se calculó el índice de masa corporal (peso en kg/talla en metros al cuadrado);
- c) circunferencia de cintura en cm, con un decimal redondeado a 0 o a 5, determinado mediante cinta métrica flexible, estando el individuo de pie y tomando como referencia la mitad de distancia entre el margen costal inferior y la cresta iliaca. Estas mediciones sólo se realizaron en la última visita de los pacientes SAT (a partir del 2003)
- d) Presión arterial sistólica y diastólica con esfigmomanómetro de mercurio calibrado, estando el individuo sentado, con el borde inferior del manguito a la altura del cuarto espacio intercostal en su unión con el esternón y en reposo (sin haber fumado o realizado ejercicio en la media hora previa). Se consideran las cifras de Presión arterial Sistólica (PAS) y Presión arterial Diastólica (PAD) los sonidos primero y quinto de Korotkoff respectivamente.

Si la primera determinación era elevada ($PAS \geq 140$ o $PAD \geq 90$ mmHg), se repitió una segunda medición a los 10 minutos de descanso en decúbito supino, tomándose por válida esta segunda

Para la realización de las pruebas complementarias de laboratorio, se realizó una extracción sanguínea a los pacientes después de un ayuno nocturno de 8-12 horas y se utilizó un aparato LX-20 con reactivos de Beckman Coulter. Para la determinación de glucemia, se utilizó el método de la Glucosa oxidasa polarográfica. Para el colesterol total plasmático, el de colesterol oxidasa, esterasa, peroxidasa. Para el colesterol HDL, el método directo con eliminación de las otras partículas y reacción con colesterol esterasa y lectura colorimétrica. Para los triglicéridos, la lipasa/glicerol kinasa colorimétrico. Por último, para las determinaciones del LDL y VLDL colesterol, se aplicaron los siguientes cálculos: $LDL = \text{colesterol total} - (VLDL + HDL)$ y $VLDL = \text{triglicéridos}/5$.

6. Aspectos éticos

Antes de incorporarse al seguimiento anual en esta unidad, se explica a cada paciente con SAT en qué consiste la revisión médica y se solicita una aceptación por escrito, firmando un consentimiento informado (Cf. Figura 7).

En el caso de que se realicen grabaciones de imágenes personales (como las que ilustran este trabajo) para publicaciones de interés científico, se hace especial mención a los derechos de confidencialidad y anonimato (Cf. **Figura 8**).

En cualquiera de los estudios, se respetan los derechos personales, según los postulados aceptados internacionalmente por las Naciones Unidas y la Comisión Europea (Acta de Helsinki de 1964 y Convenio de Oviedo de 1997) y las investigaciones cuentan con la supervisión del Comité Ético del Instituto de Salud Carlos III y del Comité Científico de la OMS para el Síndrome Tóxico.

7. Análisis

7.1. Fases del análisis

Primero, se presenta el ANÁLISIS DESCRIPTIVO de la cohorte SAT que ha sido evaluada en nuestro centro durante el periodo de estudio.

Para valorar el espectro de las prevalencias de FRCV en función de la edad, se divide la cohorte en 3 grupos:

- Jóvenes: <35 años
- Adultos: de 35 a 65 años (grupo que será utilizado posteriormente en el Análisis Comparativo con la población general)

- Mayores: >65 años

Se estudian los siguientes aspectos:

- Procedencia geográfica: provincia en 1981 y en el año 2003.

- Evolución clínica de 1981 al 2003.
- Aspectos sociales actuales: nivel de estudios, situación laboral y estado civil.
- FRCV clínicos y de laboratorio.
- Eventos cardiovasculares (Cardiopatía y ACVA) a lo largo de su vida.

En segundo lugar, pasamos al ANÁLISIS CASOS-CONTROL. Comparación que se realiza entre la cohorte SAT y la población general española, con edades comprendidas entre los 35 y los 65 años.

Se exponen las comparaciones de los FRCV de laboratorio primero por separado y luego agrupados bajo la definición de Síndrome metabólico.

7.2. Método estadístico

- Para el **análisis de variables cuantitativas o continuas**, se han utilizado las medidas de frecuencia (media, desviación estándar, mínimo, máximo y cantidad N). Se ha contrastado la normalidad aplicando la prueba de Kolmogorov.
- Para el **análisis de variables cualitativas o categóricas**, se han calculado las Prevalencias en % de casos. Para valorar la asociación en las variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Se ha considerado significación estadística si es $p < 0.05$.
- Para el **Cálculo de la medida del riesgo entre CASOS y CONTROLES de los FRCV** por separado (correspondientes a los “FRCV de Laboratorio”) o asociados (como síndrome metabólico), se ha realizado un análisis univariante utilizando la

Regresión Logística no condicional, empleando la Odds Ratio (OR) junto con su intervalo de confianza (IC) al 95%, como un estimador del riesgo relativo. La medida del sentido de la asociación entre variables categorizadas no dicotómicas se ha obtenido con el test de Cochran-Mantel-Haenszel (ejemplo en Tabla 9 c: asociación entre el nivel de HDLcolesterol (categorizado en 3 grupos) y el tratamiento hipolipemiente).

7.3. Software aplicado

- Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el paquete estadístico SAS, versión 8.2 para Windows (SAS Institute, Cary, NC), utilizándose los siguientes procedimientos: PROC MEANS, PROC FREQ y PROC SORT.
- Para la representación gráfica de las variables continuas, se recurrió al paquete estadístico SPSS, versión 11.5 para Windows

RESULTADOS

Población de estudio

- CASOS: 2133 pacientes SAT (de los cuales 1276 presentan una edad comprendida entre los 35 y 65 años).
- CONTROLES: 2952 personas (2894 de ellos con 35 a 65 años).

Representatividad de los CASOS

Los resultados se exponen en la **Tabla 2**: nuestros 2133 casos no son distintos del resto de la cohorte SAT global de 19.554 personas. En efecto, las tasas observadas de estos 2133 pacientes SAT entran en el intervalo de las tasas esperadas, si estos 2133 tuvieran la misma distribución por edad y sexo que la cohorte SAT global (calculadas con un intervalo de confianza al 95%).

I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO de la cohorte SAT de 2133 pacientes.

1. Procedencia geográfica: provincia y municipio en los años 1981 y 2003

Véanse **Figuras 9 y 10**

- Menos del 10% de los afectados ha cambiado de provincia de domicilio en estos 22 años. Se trata de una población geográficamente estable.
- Más del 85% son de la Comunidad de Madrid, como en el resto de la cohorte SAT completa, recogida en la base datos REVCEN⁷⁷.

- De este 85%, la mayoría de los pacientes vivían en 1981 en la capital, en el Sur de la Comunidad de Madrid o en el Este, el llamado corredor del Henares, zonas que presentan un nivel socioeconómico medio-bajo dentro de la comunidad.

Estos municipios de origen son los siguientes: Madrid capital (32%), Alcalá de Henares (21%), Alcorcón (10%), Móstoles (7%), Coslada (6%), Leganés (4%), Torrejón de Ardoz (3%), Alcobendas (2%), Ciempozuelos (2%), Pozuelo de Alarcón (1%) y Fuenlabrada (1%).

2. Situación clínica general: evolución de 1981 al 2003.

En la **Tabla 3**, se presentan los resultados de la evolución de los síntomas clínicos en la cohorte de 2133 pacientes con SAT, en forma de prevalencias (en %).

Como conclusiones podemos decir que :

- Por lo general, los síntomas van disminuyendo progresivamente con el tiempo. Cabe destacar, como buena noticia, que la hipertensión pulmonar que constituye una de las secuelas más graves del SAT, disminuye drásticamente y eso que la detección en nuestros días es más rigurosa que antaño. En el caso de los calambres, disminuye la frecuencia y sobre todo la intensidad de su aparición. Todo ello colabora en el aumento de la calidad de vida de los pacientes.
- Algunas secuelas permanecen invariables, como el síndrome seco.
- Sólo algunos síntomas se ven incrementados con el paso de los años, como son las artralgias, lo que es explicable en parte por sobreañadirse otras causas distintas al SAT como son las patologías óseas degenerativas.

3. Análisis de los FRCV actuales

Los resultados se exponen en la **Tabla 4 y Figuras adjuntas**.

Podemos aportar las siguientes conclusiones:

- Las prevalencias de los FRCV clínicos son menores que las de los FRCV de laboratorio (se ve claramente en la HTA, menos en Diabetes).
- Con la edad, aumentan las prevalencias de casi todos los FRCV.
- Destaca sin embargo, que la prevalencia de hipoHDL disminuye con la edad en las mujeres con SAT pero no en los varones. Atendiendo a este FRCV, las mujeres jóvenes con SAT presentarían más riesgo vascular que las mujeres mayores.
- Disminuyen con la edad los hábitos tóxicos (tabaco y alcohol). Esto se correlaciona con el abuso de estas sustancias entre la población juvenil.
- Los antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica precoz son más elevados en el grupo de edad intermedio (20% en adultos frente al 13% en los jóvenes o el 9% en los mayores).
- Los eventos cardio y cerebrovasculares isquémicos aumentan con la edad: los primeros de forma exponencial (0% a 2.5% a 13.9%, de jóvenes a adultos a mayores) y los segundos de forma más lineal (0% a 4.2% a 10.3%, respectivamente).
- El nivel de estudios disminuye con la edad. Destaca un nivel educativo muy bajo entre los mayores de 65 años: analfabetismo completo del 12.5%, saber leer y

escribir o EGB incompleta el 69% y sólo el 5% ha completado el bachillerato. Esto nos remite de nuevo al bajo nivel económico de la población afectada por el SAT, cuyos hijos sin embargo sí han tenido la oportunidad de estudiar. Así es como, entre los jóvenes, sólo el 0.2% se considera analfabeto y un 60% tiene el bachillerato. De éstos, el 20% ha completado estudios superiores de diplomado o licenciado.

- En cuanto a la situación laboral, destaca la alta tasa de invalidez/incapacidad: 7.4% entre los jóvenes, 34.3% entre los adultos y 41% en los mayores. Tasa del 20% de paro entre los jóvenes y 8.7% entre los adultos.
- El estado civil se relaciona con la edad: los jóvenes son la mayoría solteros (60%) y los adultos casados (81%). El 6.3% de los adultos está separado o divorciado. Entre los mayores se encuentra la mayor tasa de viudez (20.5%).

4. Análisis de los Eventos Cardiovasculares (ECV): Cardiopatía isquémica y Accidentes CerebroVasculares Agudos.

4.1. Fecha de los ECV

Tal y como podemos comprobar en la **Figura 11**, llama la atención el que los ACVA ocurrieron en los 3 primeros años del SAT en su mayoría, mientras que la Cardiopatía isquémica se ha producido al cabo de 15-20 años de la intoxicación.

Al analizar los escasos diagnósticos de Cardiopatía isquémica referidos al poco tiempo del inicio del SAT (entre 1981 y 1986) comprobamos que son 5 personas que eran entonces muy jóvenes:

- Se trata de 3 varones con 20, 23 y 46 años en el momento del diagnóstico y que, además, no tenían más FRCV conocido que el tabaco los dos primeros (es decir no diabetes, ni hipercolesterolemia familiar, etc).
- Sin embargo, las dos mujeres con CI tenían FRCV que se habían iniciado con el SAT: una de 33 años con HTA y CI en 1981; la otra de 51 años con diabetes tipo II desde 1981, HTA desde 1982, dislipemia desde 1983 y finalmente CI en 1986.

4.2. Asociación de los ECV con FRCV anteriores.

Resultados en **Tabla 5** y **Figura 12**

Existe una asociación muy significativa entre presentar un ACVA y la presencia de HTA previa ($p=0.0006$ y OR 2.16) y de dislipemia previa ($p=0.0096$ y OR 2.16) tanto por aumento del colesterol como de los triglicéridos plasmáticos.

La aparición de Cardiopatía isquémica se asocia de forma también significativa con la dislipemia previa detectada en los primeros años del SAT (1981-91), variable recogida en REVCEN. Hicimos un segundo análisis más pormenorizado, valorando en los pacientes con CI, los FRCV clínicos previos al evento coronario a lo largo de su vida, datos recogidos en su historia clínica o detectados en nuestro centro. Así llegamos a la conclusión de que el 55% de los pacientes con CI eran varones (a pesar de que la cohorte SAT es mayoría femenina 71.5%) y que antes de presentar el episodio de CI, el 64% de los pacientes tenían diagnosticada una dislipemia, el 54.5% HTA y hasta el 30% diabetes mellitus. Entre los hombres, el 50% fumaban en

el momento del síndrome coronario agudo y 28% eran exfumadores de más de 6 meses en ese momento. Las mujeres eran 7% fumadoras y 7% exfumadoras en el momento de la CI.

4.3. Asociación de los ECV con síntomas clínicos iniciales del SAT. Cf. **Tabla 5.**

II. ANÁLISIS COMPARATIVO:

CASOS SAT y CONTROLES de población general, entre 35 y 65 años

1. Variables de estado: distribución por sexo y edad. Cf. **Figuras 13 y 14.**

- En la cohorte SAT, predominan las mujeres (71.5%) no así en la muestra de población general (54.6%).
- La distribución por edades es similar en ambas poblaciones.

2. Variables cuantitativas de FRCV

PAS, PAD, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, glucemia e imc (N, media, desviación estándar, mínimo, máximo) en **Tabla 6.**

Como podemos ver en las **Figuras 13 y 14**, básicamente la forma de la distribución en campana de Gauss de cada variable es similar en ambas poblaciones.

Para las variables de colesterol total, LDL, HDL y glucemia, las curvas están levemente desplazadas a la derecha en la población SAT por tener medias levemente superiores.

3. Variables cualitativas: FRCV de laboratorio en ambas poblaciones

Resultados en **Tabla 7 y Tabla 10 de referencia.**

* FRCV en general. Figura 15

Las prevalencias de todos los FRCV son significativamente mayores en los pacientes SAT que en la población general, salvo el hipoHDLcolesterol que es siempre menor en los afectados SAT. Y no existen diferencias significativas entre las dos poblaciones para las variables obesidad e hipertrigliceridemia.

* FRCV por separado (según distribución por sexo y edad en quinquenios) Figura 16

3.1. Obesidad (Figura 16-1)

No existen diferencias significativas de imc entre los pacientes SAT y la población general ($p=0.17$), si acaso los SAT son más delgados.

- En las mujeres, el imc aumenta progresivamente con la edad, enlenteciéndose a partir de la menopausia (50-55 años).
- En los hombres, el imc es más estable.

3.2. HTA laboratorio (Figura 16-2)

Aumenta con la edad en las dos poblaciones y siempre los SAT tienen más HTA que la población general con OR 2.67 ($p<0.0001$)

- En las mujeres, el aumento de HTA va aparejado con el incremento de la obesidad. La diferencia de HTA es mayor entre las jóvenes SAT y no SAT que entre las mujeres que han entrado en la menopausia.

- En los hombres, la diferencia de prevalencia en HTA asciende pero no de forma tan acusada como en las mujeres y presenta incluso un decremento en los varones SAT a partir de los 60 años (a interpretar con cautela puesto que el número de personas del quinquenio ≥ 60 y < 65 es pequeño).

3.3. Hipercolesterolemia total e hiperLDL (Figura 16-3)

Las diferencias entre SAT y población general no son tan evidentes como en otras variables pero siguen siendo significativas, para hipercolesterolemia OR 1.37 ($p < 0.0001$) y para LDL OR 1.18 ($p = 0.016$).

- En las mujeres de población general, las tasas plasmáticas de colesterol total ascienden a partir de la menopausia (50 años) para descender a partir de los 70-75 años, tal y como revelan amplios estudios poblacionales⁸⁹. En las pacientes SAT el incremento es más precoz y más gradual, en posible relación con menopausias más precoces (45 años).
- En los hombres de la población general, el colesterol total va aumentando progresivamente durante su vida adulta hasta los 60-65 años para ir descendiendo después⁹⁰. Este descenso es más precoz en los pacientes SAT (se produce a partir de los 50 años) en posible relación con el uso precoz de tratamientos hipolipemiantes puesto que hasta los 50 años la hipercolesterolemia es un 10% mayor que en la población general.

3.4. HipoHDL colesterol (Figura 16-4)

Los pacientes SAT tienen siempre menor hipoHDL que la población general, tanto en hombres como en mujeres y en todos los quinquenios, con OR 0.60 para hombres

($p=0.019$) y OR 0.63 para las mujeres ($p=0.0002$). Las cifras de lipohdl se mantienen estables con la edad en los dos sexos.

- Las mujeres tienen cifras de lipohdl menores que los varones, como es bien conocido.
- La diferencia en niveles de lipohdl entre SAT y población general es más grande y constante en los hombres que en las mujeres (10% aproximadamente).

3.5. Hipertrigliceridemia (Figura 16-5)

No existe diferencia significativa entre SAT y población española ($p=0.25$).

- En las mujeres, ascenso leve y progresivo de los triglicéridos en relación con el aumento del imc (esta gráfica es paralela a la curva de obesidad) y según otros estudios poblacionales en la edad avanzada, existiría un descenso hacia los 70 años (55).
- En los varones de población general de nuestro estudio se confirma lo que revelan otros estudios poblacionales (56): los triglicéridos inician un descenso a los 55-60 años, que en parte sería paralelo al descenso en el consumo de alcohol. Cabe destacar que los pacientes SAT jóvenes tienen niveles de triglicéridos más bajos que los no SAT, en probable relación con menor enolismo, por mayor prevención ante hepatopatías o esteatosis hepáticas debidas al mismo SAT.

3.6. Diabetes (Figura 16-6)

Es el FRCV donde más claramente existen diferencias entre afectados por el SAT y población general. Las OR ascienden a 3 (con $p<0.0001$), tanto en la DM clínica como de laboratorio, y en ambos sexos.

- En las mujeres, la diferencia de Diabetes mellitus entre SAT y no SAT se agudiza a partir de los 50 años, mientras que en los hombres es más temprana, ya desde los 40 años.

4. Asociación de los FRCV, medido como Síndrome metabólico ajustado a la definición del ATP III (Cf. **Tabla 8 y Figura 17**)

Destaca un aumento importante de prevalencia del **Síndrome metabólico** en los pacientes SAT con respecto a la población general no SAT (35% frente a 25%).

En conjunto, los hombres presentan más el síndrome metabólico (38% SAT y 26% no SAT) que las mujeres (33% SAT y 25% no SAT).

El perfil de Síndrome metabólico es distinto entre ambas poblaciones:

La población general presenta dicho síndrome por tener cifras bajas de HDL colesterol, obesidad (las mujeres) e hipertrigliceridemia (los hombres), mientras que los pacientes SAT contribuyen a tener el sd metabólico por sus altas prevalencias de HTA y diabetes.

En efecto, si analizamos por sexos los FRCV del Síndrome metabólico más frecuentes (que no incluyen el tabaquismo por ejemplo), podemos comprobar que:

- entre las mujeres no SAT predominan la obesidad (95%) y las cifras bajas de HDL (79%), mientras que entre las afectadas SAT prevalecen en orden de importancia, la HTA (86%), la obesidad (85%) y la DM (74%).

- entre los varones no SAT destacan la obesidad (89%) y la hipertrigliceridemia (72%), sin embargo entre los enfermos por el SAT, se sigue el mismo patrón que en las mujeres SAT: HTA (85%), obesidad (85%) y DM (75%).

Libres de cualquier FRCV están únicamente el 20% de los hombres y el 23% de las mujeres en la población general española. Entre los pacientes con SAT, estas cifras aún bajan más: sin FRCV, están sólo el 13% de los hombres y el 16% de las mujeres.

5. Otros FRCV: comparación entre pacientes SAT y series publicadas de población general española

Dado que no disponemos de estas variables en nuestra población general española, comparamos estos FRCV de la cohorte SAT con otras series ya publicadas (Tabla 1b)

Tabaquismo

En la cohorte SAT de nuestro estudio, hay entre los afectados de 35 a 65 años un 27% de fumadores (y un 21% de exfumadores de más de 6 meses). Las cifras cambian claramente con la edad, pasando la cifra de fumadores del 49% en los menores de 35 años al 9% en los mayores de 65 años.

Nuestros pacientes SAT fuman menos que sus homólogos sin SAT, que oscilan según la región en prevalencias del 30 al 44% (siempre más los varones 39-54% que las mujeres 14-32%). Véase **Tabla1b**.

Según el estudio PANES⁶⁴ (cf. **Figura 18**), en la Comunidad de Madrid sólo el 32% de los hombres dicen consumir tabaco habitual o esporádicamente (además de 44% que se declaran exfumadores desde hace más de un año) y sólo el 9% fumadoras (y 5.4% exfumadoras).

Alcohol

En nuestra cohorte SAT de 35 a 65 años, el 16% dicen consumir alcohol activamente (al menos 1-2 vasos de vino o cerveza/día) y 6% se declara exconsumidor importante. Estos datos son difíciles de medir y comparar, en parte porque debemos atenernos a lo referido por el entrevistado y el alcoholismo sigue siendo tabú en nuestro país.

Sólo disponemos de un estudio que refleje el consumo de etanol ≥ 30 gr/día, que arroja prevalencias de 61% en varones y 33.6% en mujeres, pero está realizado en la Rioja⁷².

Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica

En nuestra cohorte SAT, el 20% refiere tener Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica precoz en al menos uno de los dos progenitores.

Esto no difiere de lo referido por la población general española: 10-17% los recuerda en padres o hermanos y asciende al 27% cuando se incluye a los tíos.

Antecedentes personales de Cardiopatía isquémica

En nuestra cohorte SAT de 35 a 65 años, el 2.5% tiene Antecedentes personales de Cardiopatía isquémica (referida en informes médicos aportados o diagnosticada en

nuestra unidad). Cuando se estudia a los mayores de 65 años, esta prevalencia se dispara hasta el 14%.

Los estudios poblacionales refieren dichos antecedentes en el 1.6-5.5% de la población general entre 15 y 75 años. El estudio PANES recoge “angina autorreferida” en el 3.9% de los entrevistados (que tienen entre 45 y 74 años) pero al aplicarles el cuestionario de Rose para búsqueda activa de angina, la prevalencia de posible Angina de pecho asciende al 7.5% (cf. **Figura 18**).

DISCUSIÓN

Importancia del seguimiento a largo plazo del SAT

Los resultados de este estudio muestran la importancia del seguimiento a largo plazo de epidemias tóxico-ambientales como el Síndrome del Aceite Tóxico. Es fundamental conocer la evolución crónica de la enfermedad y seguir investigando para que hechos así no vuelvan a producirse.

De hecho, se han dado intoxicaciones en el mundo, parecidas al SAT en algunos aspectos pero nunca tan numerosas, en las que el seguimiento a largo plazo ha permitido determinar secuelas que al principio parecían poco plausibles de ocurrir. Este es el caso de la enfermedad de "Yusho"⁹¹ acaecida en Japón en 1968, o la de "Yu-cheng" en Taiwán en 1979. Ambas fueron provocadas también por aceite, pero en esta ocasión por aceite de arroz contaminado con bifenilos policlorados. En cada brote, fueron afectadas unas 2000 personas. El estudio longitudinal de una cohorte a los 12 años del segundo brote de Taiwan ha permitido comprobar que la intoxicación no sólo aumentó la mortalidad global (5.2% de los casos) con respecto a la de población general, sino también y sobre todo la mortalidad atribuible a enfermedades hepáticas y en concreto a cirrosis⁹². Quedó así demostrado que los bifenilos, que afectan al hígado en la fase aguda, determinan también la existencia de hepatopatía crónica que es la causa principal de muerte en los intoxicados.

De la misma manera, los resultados de este estudio determinan que los afectados por SAT presentan, en la fase crónica de la enfermedad, un aumento de casi todos los factores de riesgo cardiovascular, tanto por separado como en asociación, y que pasamos a discutir.

Resultados más significativos del estudio

Según los resultados de este trabajo, el riesgo de Diabetes es 3 veces superior en los afectados SAT que en la población general, el de HTA 2.67 veces mayor, la Hipercolesterolemia 1.37 veces, la HiperLDLcolesterolemia 1.18 veces. No hay diferencias en las prevalencias de hipertrigliceridemia y obesidad entre los enfermos SAT y la población general. Estos datos coinciden con conclusiones de otros trabajos ya referidos, pero demostrado en esta ocasión con mayor solidez: datos más actuales y comparables por reclutamiento de los pacientes simultáneo y por utilizar una metodología similar, disponiendo de las bases de datos originales que permiten realizar los mismos puntos de corte en las definiciones de cada variable de laboratorio.

El primer resultado nuevo y significativo es hallar que los FRCV no sólo aumentan de forma separada, sino también en asociación, como síndrome metabólico. Ya con anterioridad al presente estudio, sospechábamos esta relación incluso visualmente, al observar una gran mayoría de pacientes SAT con obesidad troncal y lipodistrofia, lo que

venimos a denominar “fenotipo SAT” (Cf. Fotos 21-23). Ahora hemos podido determinar el orden de magnitud del Síndrome metabólico, a pesar de aplicar varios ajustes (35% frente al 25% en población general española). En cualquier caso, aún desconocemos si existe un mecanismo patogénico que religue al SAT con el Sd metabólico o si estamos ante un aumento de FRCVs sin más.

El segundo hallazgo de este estudio es encontrar que la HipoHDLcolesterolemia es menor de forma significativa en los afectados SAT, en los dos sexos y en todos los quinquenios entre 35 y 65 años. Las mujeres con SAT tienen un descenso de este FRCV (10.96%) frente al resto de mujeres españolas (16%), así como los varones SAT (13.7%) frente a sus homólogos sin SAT (20.7%). Existe una diferencia significativa entre los afectados SAT y la población general española, con Odds Ratio <1 (0.63 en mujeres, 0.60 en hombres), lo que indica la presencia de un efecto protector.

Tal vez este hecho único explique que esta población fallezca menos por eventos cardiovasculares a pesar de tener tantos FRCV, lo que justifique la llamada “paradoja SAT”.

La tercera novedad encontrada es la diferente cronología en los eventos Cardiovasculares: ACVA en los primeros años y CI al cabo de 15-20 años del SAT (Figura 11). Muy probablemente, los ACVA fueron de etiología trombo-embólica como los otros episodios de TEP y CID iniciados en la fase intermedia del SAT y en

cambio la Cardiopatía Isquémica ha precisado la generación progresiva de la placa de ateroma, hasta hacerse vulnerable y romperse, con el concurso y desarrollo paulatino de los FRCV favorecedores. Presumiblemente al menos en los tres varones con Cardiopatía isquémica inicial (de 1981 a 1986), los episodios fueron también de tipo embólico secundario al SAT, sin el concurso de FRCV conocidos y sin haber dado tiempo a que se produjera una placa de ateroma.

Las prevalencias de FRCV en los pacientes SAT de este trabajo son superiores a las de

Comparaciones con la literatura

Las prevalencias de FRCV en los pacientes SAT de este trabajo son superiores a las de cohortes SAT publicadas con anterioridad⁶²⁻⁶³ (Cf. Tabla 1 a).

Esta diferencia en las prevalencias puede explicarse por varios factores:

- 1) por el paso del tiempo, 5 a 10 años, en la recogida de datos entre el estudio previo de 1862 pacientes SAT y el actual. Este factor tiene mucho peso en la determinación de la diabetes y la obesidad, que se han visto incrementadas en los últimos 5-10, lo que se ha venido a denominar “la epidemia de enfermedades metabólicas”⁶⁻⁷ a nivel mundial.
- 2) porque nuestra cohorte actual esté compuesta por personas más enfermas que la cohorte previa. A favor de esta posibilidad, se encuentra el hecho de que en el estudio actual, las prevalencias de algunos FRCV como la HTA se asemejan a las cifras del subgrupo de pacientes SAT graves de esa misma cohorte previa (58.3% actual frente al 52.7% de aquéllos). En cualquier caso, nuestra cohorte SAT es muestra representativa de la cohorte SAT global (Tabla 2).

3) por la predominancia de las mujeres en la cohorte SAT del estudio (71.5% del total). Esto responde a cómo fue la intoxicación por el SAT que afectó a una mayoría de mujeres (>60%). Para evitar este potencial sesgo de selección (pues las mujeres estuvieron más graves que los varones), la comparación de FRCV se ha realizado por separado en ambos sexos con presentación en datos desagregados.

Las prevalencias de FRCV en la población general española de este trabajo:

- Cualitativamente, presentan la misma distribución en función de la edad que amplios estudios poblacionales realizados a nivel mundial⁸⁹⁻⁹⁰.
- Cuantitativamente, se sitúan en el rango de los estudios poblacionales de otras series españolas publicadas (cf. Tabla 1b), salvo para los siguientes FRCV:

1) la hipercolesterolemia, que aparece incrementada en nuestra serie de población española (30.2%) frente al 12-29.5% en varones y 17-25% en mujeres de otras series. También está por encima de la hipercolesterolemia autorreferida del estudio PANES, que asciende a 24.2% en España y 27.3% en la comunidad de Madrid. Otros trabajos, como el DRECE⁹³, presentan prevalencias de dislipemia mucho más elevadas en toda España, pero el dintel que escogen es el de colesterolemia aconsejable ($\leq 200\text{mg/dl}$), por lo que se hace difícil la comparación.

La población española de nuestro estudio está obtenida por muestreo bietápico multicéntrico con buena tasa de respuesta y no parecen existir a priori sesgos de selección de pacientes dislipémicos.

2) la HipoHDL colesteroemia en los hombres de la población general española del estudio (20.7%) está discretamente por encima del rango de prevalencia de hipoHdl de otras series 9-19%. Sin embargo en las mujeres, la prevalencia de HipoHDL entra dentro del rango de las referidas en la literatura. En todo caso, llama la atención la amplitud del rango de hipoHdl aportada por los diferentes estudios, lo que se puede relacionar con la variabilidad de laboratorio de hasta el 5-10% en la determinación de las Hdl.

Aspectos controvertidos: hipótesis etiopatogénicas de los resultados más importantes del estudio

1. Aumento de la prevalencia de los FRCV en los pacientes SAT: posibles etiologías.

Podemos invocar varias teorías que expliquen este hecho, las dos primeras en relación con el bajo nivel socioeconómico de la población SAT pero la tercera propone que este aumento podría ser ocasionado por el propio aceite tóxico.

1. Varios estudios realizados demuestran la asociación, a partir de los años 70 en los países industrializados, entre bajo nivel socioeconómico y cardiopatía isquémica por un lado⁹⁴ y enfermedad cerebrovascular por otro lado⁹⁵.

Para explicar este hecho, algunos autores proponen un modelo causal en el que un conjunto de factores psicosociales como la renta, el nivel educativo, la ocupación, el apoyo social, el estrés y otros, influyen sobre la aparición de hábitos de vida como el consumo de tabaco, la actividad física y la dieta. A su vez, estos factores condicionan el desarrollo de factores biológicos como la obesidad, dislipemia y HTA que se asocian a la ateromatosis⁹⁶. Pero a pesar de proceder de un nivel socioeconómico medio-bajo, precisamente la cohorte SAT analizada no destaca por el nivel de tabaquismo ni de obesidad. Este modelo no parece cumplirse con claridad en esta población.

2. Es posible que el aumento del Síndrome Metabólico en los pacientes SAT (con respecto a la población general española) se explique en parte por la hipótesis del “fenotipo ahorrador” (the thrifty phenotype)⁹⁷. Esta teoría propone que la asociación de pobre crecimiento fetal-infantil y posterior desarrollo de diabetes y síndrome metabólico resulta de los efectos de la nutrición pobre en la vida temprana. Esta dieta pobre en la infancia produciría cambios en el metabolismo glucosa-insulina que facilitan la obesidad, la dislipemia y la HTA cuando el sujeto se expone a una alimentación más rica en calorías. Muchos de los pacientes con SAT proceden de áreas económicamente decaídas, lo que podría justificar unas dietas pobres en la edad temprana de la vida que hayan conducido, según esta hipótesis y siempre que posteriormente hayan mejorado su nivel adquisitivo, al desarrollo de altas tasas de FRCV y de síndrome metabólico.

3. Otra teoría del posible aumento de los FRCV está directamente relacionada con el SAT:

En los últimos años, la investigación más puntera en materia cardiovascular se ha dedicado al estudio del endotelio y de la arteriosclerosis como fenómeno inflamatorio. De esta manera, la visión del endotelio como una simple barrera pasiva o aislante ha evolucionado drásticamente, hasta ser considerado un órgano multifuncional, cuya disfunción está en el origen de la placa de ateroma causante del Síndrome coronario agudo⁹⁸. Se ha demostrado recientemente que los pacientes que presentan obesidad⁹⁹, HTA e hipercolesterolemia¹⁰⁰⁻¹⁰¹ tienen disfunción endotelial, con disminución de factores vasodilatadores (como el óxido nítrico) y aumento de los vasoconstrictores (endotelina entre otros).

La alteración endotelial inicial del SAT tipo endovasculitis, ya comentada (cf. Fotos A y B) puede explicar no sólo la aparición de ECV sino también el aumento a largo plazo de los FRCV en los pacientes que han sufrido la enfermedad.

2. Aumento del HDL colesterol en los pacientes SAT: Interpretación y posibles explicaciones.

Ya en los años 70, numerosos estudios mostraron que el nivel de HDL colesterol es el FRCV más relacionado con la aparición de Enfermedad cardiovascular¹⁰².

El hecho de que, aún presentando más FRCV, los pacientes SAT muestren tasas de mortalidad de origen cardío y cerebrovascular menores que la población general, puede explicarse en parte por las cifras elevadas de HDL colesterol, demostradas en este estudio. Esta podría ser una nueva teoría que explique la paradoja de menor mortalidad en los afectados SAT.

Dicho de otra manera, los pacientes SAT podrían estar “hiperprotegidos” frente a la enfermedad cardiovascular por tener cifras de HDL significativamente más elevadas que la población general. O como decía Glueck en 1975, “podríamos imaginar un grupo super-resistente ante la ECV por tener unas cifras muy elevadas de HDL colesterol”¹⁰³, como el nuestro ahora.

En cualquier caso, conviene interpretar estos resultados con cautela y es necesario

- Confirmar este hallazgo en ulteriores estudios con poblaciones mayores en número.
- Habría que determinar si este hallazgo se debe a padecer el SAT o existen factores de confusión que aumentan el HDL. De entre los conocidos y publicados en la literatura, podemos citar los siguientes: abandono del tabaco, ejercicio aeróbico sobre todo si se acompaña de pérdida de peso, algunos componentes de la dieta mediterránea (como el aceite de oliva virgen y el consumo moderado de vino) y tratamientos con hipolipemiantes (los que más aumentan las HDL son: el ácido nicotínico, luego los fibratos y por último las estatinas) o con glitazonas¹⁰⁴. También

se sospechan otros factores no bien demostrados, de predisposición genética o ambiental, que justifican diferencias geográficas en los niveles de HDL.

En este trabajo, a falta de datos sobre posibles factores de confusión en la población general española analizada, nos propusimos realizar un estudio más pormenorizado del HDL colesterol al menos en los pacientes SAT, en los que sí disponemos de múltiples variables y posibles factores de confusión.

Es lo que presentamos en las **Tablas 9 (a, b y c)** y que ahora pasamos a discutir.

1) Primera hipótesis: los altos niveles de HDL hallados en los pacientes SAT se deben simplemente a factores de confusión que alteran el análisis.

A favor de esta hipótesis, se encuentran los siguientes datos:

- **Cese del tabaco:** Los pacientes SAT presentan en nuestro estudio, prevalencias de tabaquismo menores que la población general (no así en otras cohortes SAT⁶²⁻⁶³), existiendo un alto porcentaje de exfumadores.
- Pueden existir **factores genéticos**, con agrupaciones según áreas geográficas, que predispongan a mayores niveles de hdl. Este podría ser el caso, puesto que el 90% de los afectados SAT proceden de la misma comunidad autónoma (Madrid) y algunos estudios revelan que Castilla La Mancha destaca como área “hiperprotegida-hdl” con niveles de hipohdl relativamente bajos con respecto a otras regiones de España (cifras de hdl<35 mg/dl: 9.3% para varones y 2.1% en mujeres

de 25 a 74 años en 1994-96)⁷⁰. Pero hay que tener en cuenta que este estudio sólo cuenta con población rural que, por lo general, realiza dietas más sanas y presenta menos estrés que sus homólogos de la zona urbana, lo que podría en sí mismo justificar los altos niveles de hdl.

En contra de esta hipótesis, aportamos lo siguiente:

- **Ejercicio y pérdida ponderal:** Es difícil determinar si los pacientes SAT realizan más o menos ejercicio que la media poblacional puesto que desde el inicio del SAT, se les estimuló a la rehabilitación, aunque por otro lado, los pacientes se autolimitan por dolor articular o muscular y por calambres con los esfuerzos. En cuanto a la pérdida de peso, en nuestro estudio, no existen diferencias significativas en el imc entre los pacientes SAT y la población general.
- **Tratamientos hipolipemiantes:** muy probablemente, los afectados por el SAT utilicen más estos tratamientos que la población no SAT, puesto que tienen más hipercolesterolemia total.

Para estudiar este hecho, dado que no disponemos de cifras de tratamiento hipolipemiante en la población general, calculamos en los pacientes SAT, la relación entre nivel de hdl y dichos tratamientos. Pudimos comprobar que el nivel elevado de hdl no se asocia a mayor nivel de tratamiento: si se categoriza el nivel de hdl en tres grupos (hipohdl<35mg/dl, hdl 35-60mg/dl e hiperhdl>=60mg/dl), vemos que no existe fenómeno de dosis-respuesta a los fármacos (a mayor cantidad de fármaco hipolipemiante, mayor hdl) en ninguno de los sexos (consultar **Tabla 9 a**). Esto nos

hace pensar que los afectados SAT con hdl elevado no presentan este hdl alto por el tratamiento hipolipemiante, sino por otras causas aún por determinar.

- En cuanto a la **dieta y el grado de estrés**, cabe pensar que los pacientes SAT, que viven el 80% en la ciudad de Madrid y pertenecen a un nivel socioeconómico medio-bajo, tienen más estrés, probablemente consumen más “comida rápida” y menos dieta mediterránea y asocian otros factores nocivos como el abuso de alcohol o drogas, que no justifican un aumento de los niveles de hdl-colesterol sino todo lo contrario.

Además, se analizó si existía asociación de hipohdl con otros FRCV, mediante un análisis univariado. Los resultados se muestran en la **Tabla 9 b**.

Destacan únicamente como asociaciones con significación estadística, las de hipohdl colesterol con: obesidad (p 0.026) en hombres, y diabetes (p 0.0015) en las mujeres. Estas mismas asociaciones fueron descritas en pacientes sin SAT en el estudio Framingham¹⁰². Esto apunta a que el patrón de asociación de hdl con otros FRCV es similar en la población SAT con respecto a los no SAT.

2) Segunda hipótesis: los altos niveles de HDL colesterol encontrados se relacionan con el haber padecido el SAT, en alguno de estos dos sentidos:

2.1. Puede ser que los pacientes que desde el inicio presentaban o desarrollaron niveles de hdl altos fueran “seleccionados” para subsistir y no así los pacientes con hipohdl que pudieron fallecer con más facilidad ante el ataque inicial al endotelio.

En este sentido, se determinó si existía asociación de hipohdl actual con algún dato clínico de la fase aguda del SAT, es decir que existiera algún predictor en la fase aguda que se relacionara con el desarrollo de hipohdl al cabo de los años. Se pueden consultar los resultados en la **Tabla 9 c.**

Llama la atención la asociación de hipohdl:

- en los hombres: con la disfagia, $p = 0.023$ OR 3.4 (IC 95%: 1.1-10.47)
- en las mujeres: con el síndrome seco $p = 0.03$ OR 1.59 (IC 95%: 1.04-2.43), la actividad muscular involuntaria tipo mioclonías $p = 0.03$ OR 1.93 (1.03-3.61) y la asistencia psiquiátrica $p = 0.025$ OR 1.63 (1.06-2.49).

Estas asociaciones son muy débiles (IC justo por encima del 1), no tienen significado causal y deben ser tomadas con precaución dado el tamaño pequeño de la población analizada que presenta, al mismo tiempo, el síntoma clínico descrito y el nivel bajo de hdl colesterol.

Pero es llamativo que en la cohorte SAT global recogida en REVCEN, existe más prevalencia de síndrome seco y disfagia entre los fallecidos que entre los vivos, no ocurriendo igual en las mioclonías (sequedad de boca 40% en fallecidos y 34% en

vivos, disfagia 8.8% en fallecidos y 6% en vivos, mioclonías 60% en fallecidos y 61% en vivos)⁷⁷.

Aunque son diferencias discretas, estos síntomas clínicos podrían por tanto asociarse a una mayor mortalidad, lo que apoyaría de forma indirecta la hipótesis de que los pacientes con hipohdl han fallecido más que los que mantenían un nivel aceptable de hdl colesterol.

2.2. Pero pudiera ser que estemos ante una situación aún más sorprendente: es posible que estos pacientes hayan visto aumentar su hdl de forma permanente tras la entrada, durante la intoxicación por SAT, de alguna sustancia tipo Apolipoproteína A1 Milano o tipo inhibidores de la CETP (colesterol ester transfer proteína).

En los últimos años, se ha avanzado notablemente en la comprensión del metabolismo del colesterol y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En efecto, hoy conocemos que las HDL ejercen su función antiaterosclerótica al menos por 3 mecanismos diferentes:

1. el transporte en reverso del Colesterol
2. la capacidad antioxidante (antiapoptótica y antiinflamatoria).
3. la normalización de la función endotelial (por la fibrinólisis y producción de prostaciclina)¹⁰⁵.

Es tal la importancia de las HDL en el control de la patología cardiovascular, que las últimas investigaciones se centran en buscar algún fármaco que aumente de forma sostenida las cifras de Hdl colesterol.

Hasta ahora hay dos tipos de sustancias candidatas:

1. las lipoproteínas ApoA1 Milano o fosfolípidos inyectados en infusión intravenosa, que aumentan transitoriamente el nivel de hdl plasmático¹⁰⁶, y
2. los inhibidores de la CETP, como el torcetrapib. El cual, administrado por vía oral 4 semanas, ha demostrado su eficacia en aumentar de forma sostenida, el HDL colesterol en personas con niveles bajos e incluso, combinado con estatinas, disminuye aún más los niveles de LDL¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

Véase **Figura 19**: Modelo actual del metabolismo de las HDL y fármacos que lo aumentan, revisado y publicado en Abril del 2004¹⁰⁹.

De confirmarse esta segunda hipótesis (que los pacientes SAT hayan visto aumentar su hdl de forma permanente tras la entrada, durante la intoxicación por SAT, de alguna sustancia tipo Apolipoproteína A1 Milano o tipo inhibidores de la CETP), podría suponer una auténtica revolución por varios motivos:

1. se confirmaría que la diana principal para el control de morbimortalidad cardiovascular es el aumento del hdl colesterol¹¹⁰, teoría que está hoy en vigor, puesto que aún teniendo todos los FRCV muy elevados (salvo precisamente el HDL) nuestra población SAT tiene baja morbimortalidad cardio y cerebrovascular.
2. sería un modelo experimental humano de población “hiperprotegida HDL”, en la que investigar cuál ha sido el mecanismo para el aumento permanente de HDL (después de 22 años de la intoxicación por el aceite tóxico) y poderlo reproducir en personas de riesgo cardiovascular elevado.

Limitaciones y Fortalezas del estudio

Nuestro estudio cuenta con las siguientes limitaciones:

1. La cohorte SAT del análisis no es el resultado de una muestra aleatorizada, lo que puede conllevar sesgos de selección. Hemos realizado varios intentos de reclutamiento aleatorio, pero han sido suspendidos por baja tasa de respuesta.

Para evaluar el alcance de este problema potencial, recurrimos a la comparación de los datos clínicos en 1981 de nuestra cohorte SAT (N=2133) con la cohorte SAT global recogida en REVCEN (N=19.554). Los cálculos demuestran que nuestra cohorte no es distinta de la cohorte SAT global.

2. La metodología del estudio está limitada en algunos aspectos, como son:

- Aunque contábamos con la medida de obesidad definida con $\text{imc} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, utilizamos el dintel de $\text{imc} \geq 27$ para evaluar al tiempo obesidad y sobrepeso en casos y controles y por ser la medida recomendada tras una exhaustiva revisión del tema⁸⁶. Esto nos ha supuesto una limitación pues hemos perdido potencia para comparar con la literatura dado que la mayoría de los autores utilizan el $\text{imc} \geq 30$, pero consideramos que los datos son válidos y orientadores de lo que ocurre en la cohorte SAT con respecto a la población no afectada por el SAT.
- La medición del Síndrome metabólico ha sido ajustada a la definición del ATPIII por no disponer en todos los pacientes de la medida de Circunferencia de cintura. El ajuste es válido para la comparación interna entre SAT y población general del

estudio, pero existe dificultad para que estas prevalencias de Sd metabólico sean comparadas con otras series.

Por otro lado, este trabajo cuenta con algunas fortalezas importantes:

- Disponemos de una buena base para continuar futuros estudios sobre la enfermedad del SAT: se trata de un seguimiento clínico prospectivo de una cohorte SAT numerosa, con buena tasa de respuesta en las sucesivas entrevistas anuales y además realizado en un único centro de referencia lo que asegura la homogeneidad de la recogida de datos (clínicos y de laboratorio). Esto es fundamental al ser la epidemia tóxico-ambiental más numerosa en afectados documentada en los últimos 25 años en el mundo, lo que viene a refrendar lo que para muchos es “la mejor epidemia alimentaria jamás seguida”.
- Ponemos en evidencia que existe una discrepancia considerable entre los datos aceptados epidemiológicamente⁸³ en los estudios, con una sola determinación exploratoria o analítica, y los datos útiles a nivel clínico (que requieren de varias mediciones anómalas), siendo estos últimos los utilizados en la labor asistencial y con mayor importancia para el pronóstico final de los pacientes.
- Han salido a la luz algunos resultados no conocidos ni sospechados hasta ahora y en los que habrá que seguir indagando: el más importante es que los pacientes con SAT presentan cifras de HDL colesterol superiores a sus homólogos no SAT. De confirmarse este hecho, estaríamos ante un posible modelo

experimental in vivo de aumento permanente del HDL colesterol plasmático.

Son necesarios ulteriores estudios para entender la relación entre el SAT y este ascenso de las HDL y poder aplicar dicho conocimiento en la obtención de fármacos que actúen al mismo nivel fisiopatológico sin producir los efectos no deseados del SAT.

LÍNEAS DE FUTURO

- El proyecto de futuro inmediato más interesante consistiría en **comparar datos cuantificables de enfermedad cardio y cerebrovascular en pacientes SAT y en población general no SAT.**

Está actualmente en marcha un estudio¹¹¹ longitudinal de una cohorte de 1500 sujetos sanos de población general europea (75 de ellos de Madrid) sobre la “Relación entre Resistencia a la insulina y Enfermedad Cardiovascular”. En él, se determina el grado de enfermedad cardiovascular por la superficie de afectación aterosclerótica carotídea y los cambios en el engrosamiento de la pared (íntima-media) como medidas objetivas demostradas del grado de estenosis arteriosclerótica¹¹². Se trataría de llevar a cabo dichas mediciones periódicas (ahora, en dos y cuatro años) también en población SAT y compararlas con las de la población general. De esta manera, se pretende seguir aportando evidencias que confirmen la baja morbilidad cardiovascular en pacientes SAT y que expliquen la Paradoja SAT: “mayor prevalencia de FRCV pero menor morbi-mortalidad cardiovascular”

- La otra gran línea de investigación consiste en **estudiar a los pacientes SAT con hiperhdl ($hdl \geq 60mg/dl$).** De momento, se haría en la cohorte SAT de nuestro estudio, determinando si existen factores predictores ya existentes en la fase aguda del SAT (y recogidos en REVCEN) que se asocien al aumento de hdl

actual. Y por otra parte, llevando a cabo un análisis multivariante para controlar los posibles factores de confusión.

- Otros proyectos irían encaminados a **mejorar aspectos epidemiológicos del presente estudio**,

1. determinar en la población general variables que, como el nivel de estudios y el socioeconómico, influyen en todos los FRCV (obesidad, dislipemia, grado de Tabaquismo y alcoholismo) y que son potenciales factores de confusión.
2. Aportar prevalencias de sd metabólico en SAT según definiciones existentes no ajustadas. Para ello se medirá circunferencia de cintura (ya en marcha, desde el año 2003).

- Por último, otras líneas de investigación contemplan la **comparación de personas SAT y no SAT que incluyan determinaciones bioquímicas** que demuestren:

1. La afectación aterosclerótica, con la medición de marcadores endoteliales (NO, endotelina u otros) o moléculas de adhesión que pueden estar alterados en la población SAT con respecto a la no SAT.
2. La implicación de otros FRCV emergentes o nuevos (aumentos de lipoproteína A, homocisteína, células circulantes endoteliales, etc) y que pueden ayudar a explicar las diferencias de morbilidad entre los afectados por el SAT y la población general.

CONCLUSIONES

Los pacientes con el SAT presentan mayor prevalencia de casi todos los FRCV que la población general española.

Entre los 35 y los 65 años, los afectados por el SAT presentan 3 veces más Diabetes que la población general, 2.67 veces más de HTA, 1.37 veces más de Hipercolesterolemia, 1.18 veces más de HiperLDLcolesterolemia. No hay diferencias en las prevalencias de hipertrigliceridemia y obesidad entre los enfermos SAT y la población general.

Los FRCV no sólo aumentan de forma separada, sino también en asociación. Los pacientes SAT tienen una prevalencia de síndrome metabólico (con más de 3 FRCV asociados) del 35% frente al 25% de la población general española.

El perfil de Síndrome metabólico también es distinto entre ambas poblaciones:

los pacientes SAT contribuyen a tener el síndrome metabólico por sus altas prevalencias de HTA y diabetes, mientras que la población general presenta dicho síndrome por tener cifras bajas de HDL colesterol, obesidad las mujeres e hipertrigliceridemia los hombres.

Los afectados por el SAT presentan cifras significativamente más elevadas del factor protector HDL colesterol, tanto en ambos sexos como en todos los quinquenios de edad entre los 35 y los 65 años.

Tal vez este hecho único explique que esta población fallezca menos por eventos cardiovasculares a pesar de tener tantos FRCV, lo que justifique la llamada “paradoja SAT”.

Habrà que llevar a cabo nuevos estudios que confirmen este hallazgo y determinen si este aumento de HDL colesterol en los pacientes SAT puede estar ligado al hecho mismo de haber sido expuestos al aceite tóxico.

Los eventos Cardiovasculares en los pacientes SAT presentan un patrón bimodal en el tiempo: predominancia de la Enfermedad Cerebrovascular en los primeros años tras el SAT y dominancia de la Cardiopatía isquémica a los 15-20 años de ocurrida la epidemia. Postulamos la etiología tromboembólica en el primer caso y la generación progresiva de la placa de ateroma, con el concurso y desarrollo paulatino de los FRCV, en el segundo.

PUBLICACIONES Y PONENCIAS DEL EQUIPO CLÍNICO DE LA UISAT (Unidad de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico).

Instituto de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Situación clínica de los afectados por el Síndrome Aceite Tóxico

- Hallazgos clínicos y analíticos en pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico. Estudio de una cohorte de 758 pacientes. Martín Alvarez H, Plaza Cano M, Estirado de Cabo E, García de Aguinaga M, Izquierdo Martínez M, Posada de la Paz M. Rev Clin Esp 2000; 200 (6): 305-309.
- Hallazgos clínicos y analíticos en pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico. Estudio de una cohorte de 758 pacientes. M Plaza, E Estirado, H Martín, M García Aguinaga, M Izquierdo, M Posada. 23 Reunión de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, 17 y 18 de Junio de 1999. Anales de Medicina Interna, Junio de 1999.
- Comparación de la situación clínica de los pacientes del Síndrome del Aceite Tóxico con la población española. M García de Aguinaga. VII Congreso de la Sociedad Castilla-la Mancha de Medicina Interna. Toledo. Septiembre 1999.
- Situación clínica de una cohorte de 758 pacientes afectados por el Síndrome del Aceite Tóxico: 18 años después. E Estirado, M Plaza, H Martín, M G^a Aguinaga, M Izquierdo, M Posada. Anales de Medicina Interna, Septiembre 1999.

- El Síndrome del Túnel del Carpo en el Síndrome del Aceite Tóxico. E Estirado, M Plaza, M G^a Aguinaga, H Martín, P Copa, P Fuertes, M Izquierdo, M^a J Ferrari, M Posada. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Zaragoza 7-10 Noviembre de 2000.
- La Hipertensión Pulmonar (HTP) en el Síndrome de Aceite Tóxico (SAT). Braun B, Estirado E, García de Aguinaga M, Plaza M, Suárez C, De Andrés P, Posada M. Congreso nacional de Sdad Española de Medicina Interna. Valencia. Junio 2003.
- Hallazgos clínicos en pacientes afectados por el síndrome del aceite toxico. Suárez C, Braun B, Estirado E, García de Aguinaga M, Plaza M, De Andres P y Posada M. Congreso nacional de Sdad Española de Medicina Interna. Valencia. Junio 2003.
- La afectación hepática en el síndrome del aceite tóxico. Estirado E, García de Aguinaga M, Plaza M, Suárez C, Braun B, De Andrés P, Posada M. Congreso nacional de Sdad Española de Medina Interna. Valencia. Junio 2003.
- Síndrome del Aceite Tóxico (SAT): ¿Existe mayor prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) que en la población general? M.G^aAguinaga, M. Plaza, CG. Suárez, B. Braun, E. Estirado, P.de Andrés, M. Posada. Congreso nacional de Sdad Española de Medina Interna. Valencia. Junio 2003.
- Carpal Tunnel syndrome. A new feature in the natural history of TOS? Estirado de Cabo, Posada de la Paz M, de Andrés Copa P, Plaza Cano MM, García de

Aguinaga ML, Suárez Alvarez C, Braun Saro B. European Journal of
Epidemiology 2003; 18: 983-993.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Murray CJL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997;349,1498-1504.
- ² Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291(10),1238-45.
- ³ Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988;41:155-178.
- ⁴ Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors. *Epidemiol Rev* 1990;12:1-15.
- ⁵ Fuster V. La aterotrombosis, causa de muerte de hombres y mujeres. Curso Universidad Menéndez Pelayo, Santander. *El País*, 22 julio 2003.
- ⁶ Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
- ⁷ Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin (Barc)* 2003;120(3):99-100.

⁸ Sans S, Kestellot H, Kromhout D, on behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases in mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:536-43.

⁹ Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P for the WHO MONICA project. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547-57.

¹⁰ Menotti A, Lanti M, Puddu E, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European population: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-244.

¹¹ Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707-15.

¹² Serra-Majem Ll, Ribas L, Tresserras R, Ngo J, Salleras Ll. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish paradox. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (suppl):1351-59.

¹³ Primeras pruebas científicas de efecto cardioprotector de la dieta mediterránea. Un ensayo controlado confirma que este modelo dietético reduce el riesgo de arteriosclerosis. El País, 11 mayo 2004.

¹⁴ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 1998. Tomo I. Resultados básicos. Madrid: Instituto Nacional de Estadística 2001.

¹⁵ Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (I). Bol Epidemiológico semanal 2003; vol 11(10):109-112.

¹⁶ Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. Rev Esp Cardiol 2002;55(4):337-46.

¹⁷ The Framingham Heart Study: The Town that changed America's Heart. url disponible en <http://www.framingham.com/heart/backgrnd.htm> (visitado por última vez el 10 junio 2004).

¹⁸ Risk Factors for coronary Heart Disease. Guía clínica. American Heart Association, 7272 Greenville Ave., Dallas, Texas 75231-4596. Call (214-373-6300 or 800-242-8721). url disponible en <http://www.americanheart.org> (visitado por última vez el 10 junio 2004).

¹⁹ The Framingham Heart Study: Emerging Risk Factors. url disponible en http://www.framingham.com/heart/4stor_02.htm (visitado por última vez el 10 junio 2004).

²⁰ Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Rey-Calero J. Factores de Riesgo Cardiovascular clásicos y “emergentes”: implicaciones para la investigación y la prevención. Clin Invest Arteriosclerosis 2001;13 (supl 1):15-22.

²¹ Ridker PM. C-Reactive Protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. Circulation 2003;108:81e-85e.

²² Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda Sh, Eiriksdottir G et al. C-Reactive Protein and Other circulation markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350 (14):1387-97.

²³ Epstein SE, Zhu J. Lack of association of infectious agents with risk of future myocardial infarction and stroke. Definite evidence disproving the infection/coronary artery disease hypothesis? Circulation 1999;100:1366-8.

- ²⁴ Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Karski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-407.
- ²⁵ Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with the acute non-Q-wave coronary syndromes: the final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999;20:121-7.
- ²⁶ Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1281-92.
- ²⁷ Banegas JR, Villar F, Rodríguez-Artalejo F, Maiques A. Epidemiología de los Factores de Riesgo Cardiovascular. Cap 1. En: *Visión integrada del paciente con riesgo cardiovascular*. Edit Ergón, Madrid 2003.
- ²⁸ Kannel WB, Schatzkin A. Risk factor analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;26:309-32.
- ²⁹ Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002; 346(19):1468-74.

³⁰ De Backer G. et al. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.

³¹ Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.

³² Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. Can J Cardiol 2000;16:779-89.

³³ Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. J Intern Med 2001;250:105-120.

³⁴ Baumgartner-Parzer SM, Wallhausl WE. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109(suppl 2):S166-179.

³⁵ Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001;50:1844-50.

³⁶ Grandjean P, Tarkowsky S. Review of investigations and findings. In: Toxic Oil Syndrome: Mass food poisoning in Spain. World Health Organization. RofE, editor. 1 ed Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe; 1984:3-16.

³⁷ Fernández-Rubio et al. Epidemiología descriptiva del Síndrome Tóxico. Anales del Instituto de Medicina Benéfica, 1983;18: 49-71.

³⁸ Posada de la Paz M, Philen RM, Abaitua Borda I. Toxil Oil Syndrome: The Perspective after 20 years. Epidemiol Rev 2001;23(2):231-47.

³⁹ Ministerio de Sanidad y Consumo. Actualización de los datos sobre el Síndrome Tóxico (I). Bol Epidemiológico semanal 1983;1561(sem. 44):273-80.

⁴⁰ Subdirección general de Servicios Sociales. Estudio sociofamiliar de las familias afectadas por el Síndrome Tóxico. Madrid, España: Plan Nacional para el Síndrome Tóxico, 1982.

⁴¹ Hernández Bolaños M. Estudio químico de aceites tóxicos. Simposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 jun 1982. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1982;544-552.

⁴² Hill RH, Schurz HH, Posada de la Paz M, et al. Possible etiologic agents for toxic oil syndrome: fatty acid esters of 3-(N-phenylamino)-1,2propanediol. Arch Environ Contam Toxicol 1995;28(2):259-64.

⁴³ Posada de la Paz M, Philen RM, Schurz H, Hill RH, Giménez Ribota O, Gómez de la Cámara A, Kilbourne EM, Abaitua I. Epidemiologic Evidence for a New Class of Compounds Associated with Toxic Oil Syndrome. Epidemiology 1999;10(2):130-34.

⁴⁴ Gallardo S, Pozo V del, Cárdena B, Andres B de, Martín-Orozco E., Fernández JC, Tramón P, Posada M, Abaitua I, Palomino P et al. Immunological basis of toxic oil syndrome (TOS). Toxicology 1994;93:289-299.

⁴⁵ Gallardo S. Implicación del sistema inmune en la patogenia del síndrome del aceite tóxico. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 1997.

⁴⁶ Ladona MG, Izquierdo Martínez M, Posada de la Paz M, Torre Coral Ampurdanés R de la, Segura J, Sanz EJ. Pharmacogenetic Profile of Xenobiotic Enzyme Metabolism in Survivors of the Spanish Toxic Oil Syndrome. Environ Health Perspect 2001;109:369-75.

⁴⁷ Gelpi E, Posada de la Paz M, Terracini B, Abaitua I, Gómez de la Cámara A, Kilbourne EM, Lahoz C, Nemery B, Philen RM, Soldevilla L, Tarkowski S

(WHO/CISAT Scientific Committee for the Toxic Oil Syndrome). The Spanish Toxic Oil Syndrome: epidemiological, immunological and toxicological knowledge twenty years after its occurrence. *Environ Health Perspect* 2002;110(5):457-64.

⁴⁸ Martín H, Plaza M, Estirado E, García de Aguinaga M, Izquierdo M, Posada M. Hallazgos clínicos y analíticos en pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico. Estudio de una cohorte de 758 pacientes. *Rev Clín Esp* 2000;200:305-9.

⁴⁹ Martínez-Tello FJ, Navas Palacios J, Ricoy JR et al. Pathology of a new toxic syndrome caused by ingestion of adulterated oil in Spain. *Virchows Archiv (A)* 1982; 397:261-85.

⁵⁰ Martínez-Tello FJ, Téllez I. Pathology. In: Toxic oil syndrome: current knowledge and future perspectives. WHO Regional Publications. European Series 1992, nº42:39-65.

⁵¹ Aguilera Tapia B. Lesiones vasculares en el Síndrome Tóxico. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 1989.

⁵² Abaitua I, Posada M. Clinical findings. In: Toxic oil syndrome: current knowledge and future perspectives. WHO Regional Publications. European Series 1992, nº42:27-38.

- ⁵³ López-Sendón J, Coma Canella I. Patología cardíaca en el Síndrome Tóxico. Simposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 jun 1982. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1982;192-4.
- ⁵⁴ James TN, Gómez-Sánchez MA, Martínez-Tello FJ, Posada de la Paz M, Abaitua-Borda I, Soldevilla LB. Cardiac abnormalities in the toxic oil syndrome, with comparative observations on the eosinophilia-myalgia syndrome. J Am Coll Cardiol 1991;18(5):1367-79.
- ⁵⁵ Saenz Calvo A, García del Valle M, Cordon Rodríguez E, Izquierdo Martínez M, Ausejo Segura M, rojas Hidalgo E. Hiperglucemia en el Síndrome del aceite tóxico. Aten Primaria 1995;15:542-46.
- ⁵⁶ Estirado E, Plaza M, Martin H, García de Aguinaga M, Izquierdo M, Posada M. Situación clínica de una cohorte de 758 pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico: 18 años después. Anales de Med Int 1999.
- ⁵⁷ Carpal Tunnel syndrome. A new feature in the natural history of TOS? Estirado de Cabo, Posada de la Paz M, de Andrés Copa P, Plaza Cano MM, García de Aguinaga ML, Suárez Alvarez C, Braun Saro B. European Journal of Epidemiology 2003;18: 983-93.

⁵⁸ Abaitua Borda I, McPhilen R, Posada de la Paz M, Gómez de la Cámara A, Díez Ruiz-Navarro M, Jiménez Ribota O, et al. Toxic oil syndrome mortality: the first 13 years. *Int J Epidemiol* 1998;27:1057-63.

⁵⁹ Jiménez O, Abaitua I, Sánchez-Porro P y Posada MI. Análisis de las causas de muerte en la cohorte del síndrome del aceite tóxico. Validación de los certificados oficiales de defunción. *Gac Sanit* 2002; 16(supl 1):76.

⁶⁰ Guerra Muñoyerro C. La protección social de los afectados por el Síndrome Tóxico. En: Comunidad de Madrid. Conserjería de Sanidad y Servicios Sociales, 1995.

⁶¹ García de Aguinaga M. Comparación de la situación clínica de los pacientes del Síndrome del Aceite Tóxico con la población española. VII Congreso de la Sociedad Castilla-la Mancha de Medicina Interna. Toledo. Septiembre 1999.

⁶² Gómez Mateos MA. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de afectados por el síndrome del aceite tóxico. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2002.

⁶³ Gómez de la Cámara A, Gómez Mateos MA, Ferrando Vivas P, Baraínca Oyagüe MT, Abaitua Borda I y Posada de la Paz M. Prevalencia de factores de riesgo

cardiovascular en una cohorte de afectados por el síndrome del aceite tóxico. Med Clin (Barc) 2003;121(11):405-7.

⁶⁴ López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. Rev Esp Cardiol 1999;52 (12):1045-56.

⁶⁵ Rodríguez Pérez JC, Calonge Ramírez S, Bichara Antanios G. Prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía isquémica en la isla de Lanzarote. Med Clin (Barc) 1993;101:45-50.

⁶⁶ Plans P, Pardell H, Salleras Ll. Epidemiology of cardiovascular disease risk factors in Catalonia (Spain). Eur J Epidemiol 1993;9:381-89.

⁶⁷ Martínez MA, Bueno A, Fernández MA, García M, Delgado M et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población laboral. Med Clin (Barc) 1995;105:321-6.

⁶⁸ Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D. Factores de riesgo cardiovascular en la región de Murcia, España. Rev Esp Salud Pública 1997;71:515-29.

⁶⁹ Grima Serrano A, Alegría Ezquerro E, Jover Estellés P. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4996 varones. Rev Esp Cardiol 1999;52:910-18.

⁷⁰ Segura Fragoso A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. Rev Esp Cardiol 1999;52:577-88.

⁷¹ Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, Divisón JA, Artigao LM et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Aten Primaria 2000;25(3):166-71.

⁷² Mosquera JD, Brea AJ, Ramalle-Gómara E, Gómez Alamillo C, Márquez del Prado et al. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en población adulta de Logroño, La Rioja. Clin Invest Arteriosclerosis 2000;12(4):199-208.

⁷³ Poley JJ, Costa A, Conget I. Prevalencia y distribución de los factores de riesgo cardiovascular en la población de un área metropolitana. Rev clin esp 2000;200(10):543-7.

⁷⁴ Baena Díez JM, Alvarez Pérez B, Piñol Forcadell P, Martín Peñacoba R, Nicolau Sabaté M, Altés Boronat A. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de

riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Rev Esp Salud Pública 2002;76(1):7-15.

⁷⁵ Magro A, Molinero E, Narváez I, Sáez de la Fuente J et al. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en mujeres de Vizcaya. Rev Esp Cardiol 2003;56(8):783-88.

⁷⁶ Alvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem LI. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. Med Clin (Barc) 2003;120:172-4.

⁷⁷ Posada de la Paz M. Registro de morbi-mortalidad de los pacientes del Síndrome del Aceite Tóxico: aplicaciones científicas de un estudio poblacional. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 2002.

⁷⁸ WHO MONICA Project/ Keil U and Kulusama K. WHO MONICA Project: Risk factors. Int.J Epidemiol 1989;18:S46-S55.

⁷⁹ Gabriel R and the Spanish Insulin Resistance Study Group. Rationale, design and pilot study results of a multicenter epidemiological cross-sectional study on Insulin Resistance and Central Obesity in Spain. Annual Meeting of the EGIR. Athens. May 1996.

⁸⁰ Gabriel R, Serraro Ríos M, Vega S, Segura A, Horcajo P, Muñiz J, Gómez L, Pladevall M, Parra J, Cabello JB, Soriger F, Haffner S and the Spanish Insulin Resistance Study Group. Relationship between visceral adiposity, body size and fat distribution indices with fasting insulin and proinsulin levels in population-based survey in Spain. The 4th International Conference on Preventive Cardiology. Montreal, June 1997. Can J Cardiol 1997;13(suppl B):280B. Abstract 0993.

⁸¹ Serraro Ríos M, Gabriel R, Martín AB, Martínez MT, Vega S, Muñiz J, Segura A, Soriger F, Pladevall M, Horcajo P, Haffner S and the Spanish Insulin Resistance Study Group. Fasting leptin levels in a Spanish population relationship to obesity related anthropometric measurement insulin and proinsulin serum levels. The 8th European Congress on Obesity, European Association for the Study of Obesity, Dublin, June 1997. Int J Obes 1997;21(suppl 2). Abstract 356.

⁸² Síndrome de Insulin Resistencia en la población general en España: marcadores genéticos y fisiopatológicos. Estudio Multicéntrico transversal. Reunión anual de la Sociedad Española de Nutrición Clínica. Murcia, Diciembre 1998.

⁸³ American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.

⁸⁴ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003;289(19):2560-72.

⁸⁵ Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97.

⁸⁶ Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness: a critical review. Int J Obes 1998;22:719-727.

⁸⁷ Semchenko A, Seim HC, Pi-Sunyer FX. Management of Obesity. Am Fam Phys 1999 (monogr n°2). URL disponible en: <http://www.aafp.org/afp/monograph/199902> (visitado por última vez el 10 junio 2004).

⁸⁸ Martín-Aragón E, Vioque J, Asensio L, Guillén M, Quiles J, Hdez-Aguado I. Uso de la circunferencia de cintura para detectar sobrepeso y obesidad con riesgo aumentado de enfermedad. XIX Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Murcia, Octubre 2001.

⁸⁹ Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:101-7.

⁹⁰ Ribera Casado JM. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente de edad avanzada. *Medicine* 2003;8(109):5819-25.

⁹¹ Kuratsune M, Moritawa Y, Hirohata T, et al. An epidemiological study on "Yusho" or chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Acta Med* 1969;60:513-32.

⁹² Shu-Feng Hsieh, Yea-Syin Yen, Short-Yen Lan, Hsieh,-C-C; Lee,-C-H; Ko,-Y-C. A cohort study on Mortality and Exposure to Polychlorinated biphenyls. *Arch-Environ-Health*. 1996;51(6):417-24.

⁹³ Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A et al. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-29.

⁹⁴ Alonso González M, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998;27:350-58.

⁹⁵ Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, del Rey Calero J. Socioeconomic level, sedentary lifestyle and wine consumption as possible

explanations for geographic distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. Stroke 1997;28(5):922-28.

⁹⁶ Labarthe DR. the causal complex. En : Labarthe DR. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge. Gaithersburg, Md: Aspen publishers, 1998:449-64.

⁹⁷ Hales CN, Barker DPJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull 2001;60:5-20.

⁹⁸ Badimón L. Fisiopatología del paciente con riesgo cardiovascular. Cap 3. En: Visión integrada del paciente con riesgo cardiovascular. Edit Ergón, Madrid 2003.

⁹⁹ Vigili de Kreutzenberg S, Kiwanuka E, Tiengo A y Avogaro A. Visceral obesity is characterized by impaired nitric oxide-independent vasodilatation. European Heart Journal 2003;24:1210-15.

¹⁰⁰ Cía Gómez P, Cía Blasco P, Martínez-Berganza A. Función endotelial en hipertensión e hipercolesterolemia. Anales de Medicina Interna 2001;18(monogr 1):34-40.

¹⁰¹ Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. J Hypert 2000;18:363-74.

¹⁰² Gordon, Castelli, Hjortland, Kannel, Dawber. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977;62:707-14.

¹⁰³ Glueck CK, Fallat RW, Spadafora M et al. Longevity syndromes. *Circulation* 1975;52 (II):272.

¹⁰⁴ Rader DJ. High-density lipoproteins and Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;90 (suppl):62i-70i.

¹⁰⁵ Viles-González JF, Fuster V, Corti R, Badimon JJ. Emerging importance of HDL cholesterol in developing high-risk coronary plaques in acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:286-94.

¹⁰⁶ Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-2300.

¹⁰⁷ Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, Hennekens CJ, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:160-7.

¹⁰⁸ Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Reder DJ. Effects of an inhibitor of the Cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350(15):1505-15.

¹⁰⁹ Brewer HB. Increasing HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2004;350(15):1491-94.

¹¹⁰ Brewer HB. High-density lipoprotein: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004;24:387-91.

¹¹¹ Gabriel Sánchez R. Relación entre Resistencia a la insulina y Enfermedad Cardiovascular. Proyecto FIS 2003, expediente P1021477.

¹¹² Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R et al. Increased thickness of the arterial carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995;9:827-33.

TABLAS

TABLA I ANTECEDENTES

Tabla 1 a
Estudios de Comparación de FHT y entre afectados SAT y población general

Cita y Fecha de publicación	1999		2005		Resultados Puntaje media (IC 95%)
	SAT	Población general ¹	SAT	Población general ²	
Fecha de recogida de datos	1997-99	2000	1997-99	2000	
N	735	1400	1265	1400	
Etnia	13-54 a (mayoría de edad 47 a)	13-54 a (mayoría de edad 47 a)	13-54 a	13-54 a	
sexo	325 m 410 f	325 m 410 f	325 m 410 f	325 m 410 f	
HTA	25% ³ 32% ⁴	18% ⁵ 14% ⁶	24% ⁷ 34% ⁸	24% ⁹ 34% ¹⁰	23.9 (1.25-1.44)
Dislipemia					
Hipercolesterolemia	38% ³ 19% ⁴	19% ⁵ 10% ⁶	38% ⁷ 38% ⁸	38% ⁹ 38% ¹⁰	1.34 (1.09-1.21)
Hipertiglicemia	-	-	4% ⁷	-	
DM	14% ³ 15% ⁴	7% ⁵ 5.8% ⁶	9% ⁷	-	
Obesidad			24% ⁷	25% ⁹	
Tobaco					
Pasivos	43% ³ 25% ⁴	47% ⁵ 37% ⁶	34% ⁷	24% ⁹	1.27 (1.15-1.36)
Ex fumadores	26% ³ 12% ⁴	30% ⁵ 7% ⁶	-	-	

Definiciones de las variables

¹ diagnóstico clínico: Paco > 140 mmHg por Paco > 90 mmHg (3 determinaciones separadas en 3 semanas)

² HTA autorrevelada

³ Paco > 140 mmHg por Paco > 90 mmHg (3 determinaciones separadas en 3 semanas) o 2 de 3 mediciones

⁴ DM

⁵ colesterol > 240 mg/dl (1 determinación) o dos por

⁶ Hipercolesterolemia autorrevelada

⁷ colesterol > 250 mg/dl (1 determinación)

⁸ triglicéridos > 200 mg/dl (1 determinación)

⁹ diagnóstico clínico: glucemia > 120 mg/dl (3 determinaciones en 3 semanas) o glucemia > 200 mg/dl (2 determinaciones)

¹⁰ diabetes

¹¹ diabetes autorrevelada

¹² glucemia > 120 mg/dl (1 determinación)

¹³ Paco > 90

TABLAS

TABLA 1 ANTECEDENTES

Tabla 1 a
Estudios de Comparación de FRCV entre afectados SAT y población general

Cita y Fecha de publicación	1999 ⁱ		2003 ⁱⁱ		
	SAT	Población general ⁱⁱⁱ	SAT	Población general ^{iv}	Razón de Prevalencia Estandarizada (IC95%)
Fecha de recogida de datos	1997-99	1995	1993-96	1989	
N	758	Prevalencias estimadas para la población general española	1862		
Edad	17-84 a (media de edad 47a)		35-65 a		
sexo	32%h 68%m		38.8%h 62.2%m	40.1%h 59.9%m	
HTA	25%h 32%m ¹	10%h 14%m ²	46.1% ³	34.2%	1.35 (1.28-1.44)
Dislipemia					
Hipercolesterolemia	30%h 31%m ⁴	9%h 10%m ⁵	19.8% ⁶	18%	1.10 (1.01-1.21)
Hipertrigliceridemia	-		11.8% ⁷	-	
DM	14%h 18%m ⁸	4%h 5.4%m ⁹	9.1% ¹⁰	-	
Obesidad			24.9% ¹¹	23.7%	
Tabaco					
Fumadores	43%h 25%m	47%h 27%m	37.9%	29.8%	1.27 (1.20-1.36)
Exfumadores	26%h 12%m	22%h 7%m	-	-	

Definiciones de las variables

¹ diagnóstico clínico: Pas \geq 140mmHg y/o Pad \geq 90mmHg (3 determinaciones separadas en 3 semanas)

² HTA autorreferida

³ Pas \geq 140mmHg y/o Pad \geq 90mmHg (2 determinaciones separadas al menos 1min) recomendaciones OMS

⁴ colesterol \geq 240 mg/dl (1 determinación) o dco previo de Hipercolesterolemia o tto.

⁵ Hipercolesterolemia autorreferida

⁶ colesterol \geq 250 mg/dl (1 determinación)

⁷ triglicéridos \geq 200 mg/dl (1 determinación)

⁸ diagnóstico clínico: glucemia \geq 126mg/dl (2 determinaciones en sangre venosa basal, separadas en 2-3 semanas)

⁹ diabetes autorreferida

¹⁰ glicemia \geq 126mg/dl (1 determinación)

¹¹ imc \geq 30

ⁱ Comparación de la situación clínica de los pacientes del Síndrome del Aceite Tóxico con la población española. M García de Aguinaga. VII Congreso de la Sociedad Castilla-la Mancha de Medicina Interna. Toledo. Septiembre 1999.

ⁱ Situación clínica de una cohorte de 758 pacientes afectados por el Síndrome del Aceite Tóxico: 18 años después. E Estirado, M Plaza, H Martín, M G^a Aguinaga, M Izquierdo, M Posada. Anales de Medicina Interna, Septiembre 1999.

ⁱⁱ Gómez Mateos MA. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de afectados por el síndrome del aceite tóxico. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2002.

ⁱⁱ Gómez de la Cámara A, Gómez Mateos MA, Ferrando Vivas P, Baráinca Oyagüe MT, Abaitua Borda I y Posada de la Paz M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de afectados por el síndrome del aceite tóxico. Med Clin (Barc) 2003; 121 (11):405-7.

ⁱⁱⁱ Encuesta Nacional de Salud 1995.

^{iv} Banegas JR, Villar F, Pérez C y col. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. Rev San Hig Pub. 1993;67:419-445.

Tabla 1 b

Antecedentes: Estudios transversales de prevalencia de FRCV en población española

Región ciudad de España	Lanzarote	Barcelona	Cataluña	Granada	Murcia	España Estudio PANES (Figura6)	Valencia	Castilla la mancha	Albacete	La Rioja	Barcelona	Barcelona	Vizcaya	Canarias
Fecha publicación	1993	1993	1993	1995	1997	1999	1999	1999	2000	2000	2000	2002	2003	2003
Fecha datos	1989		1989	1987-88	1991-93	1995-96	1996-97	1994-96		1994-95		1998-99	1993	
N	419		704	1555	3091	10.248	4996	1330	1263	447	385	2248	1100	578
Edad	30-64 a	35-65 a	15-75	18-65 a	18-65 a	45-75 a	35-65 a	25-74 a	> 18 a	16-77 a	15-85 a	>15 a	16-65 a	18-74 a
sexo	48.4%h 51.6%em	40%h 60%em	47%h 53%em	77%h 23%em	49%h 51%em	52%h 48%em	100%h	47.3%h 52.7%em	46%h 54%em	46%h 54%em	49%h 51%em	46.5%h 53.5%em	100%em	43%h 57%em
Tipo de Muestreo	Aleatorio sobre censo electoral 1987		Aleatorio por clusters de ciudades según tamaño y sobre padrón	Plantilla de 4 empresas (reconoci-mientos laborales)	Aleatorio polietápico (cuotas según área de salud, tipo de residen cia, edad y sexo)	Bietápico estratificado (200 municipios según CCAA y luego 3 ambientes socioeco nómicos, de ahí, toda familia)	Plantilla de 1 empresa automóviles Ford-España en Almussafes (reconoci-mientos laborales)	Aleatorio bietápico (16 de 77 municipios y de ahí 1500 personas sobre padrón) población rural sólo	Aleatorio bietápico estratificado de la provincia de Albacete. Población rural y urbana	Aleatorio simple, nº SS sobre padrón municipal de Logroño. Población urbana.	Aleatorio simple (se cogió a los primeros 385 de la muestra a aleatorizar de 1235). Población urbana. Jóvenes<3 5a (N=150) adultos>= 35a (N=235)	Aleatorio simple de base poblacional (revisión de historias clínicas de Centro de Salud urbano Barcelona)		Aleatorio por clusters de municipios por islas y de individuos por municipios
Tasa de respuestas	70%		70%	91.9%	61%	-	100%	74.7%	62.3%	70%			83.5%	67.2%

Región ciudad de España	Lanzarote	Barcelona	Cataluña	Granada	Murcia	España Estudio PANES (Figura 6)	Valencia	Castilla la Mancha	Albacete	La rioja	Barcelona	Barcelona	Vizcaya	Canarias
HTA	43%h 39% ¹ mm	34.2%	17.9%h 22.7% ² mm	19.8%h 16.9% ¹ mm	32.3%h 23.7%mm	31.1% ³ (32.6% Madrid)	29% ¹	40.8%h 42%mm	39.6% ¹	52.7%h 31.9% ¹ mm	4% en jov 33.6% en adultos ¹	33.7% ⁴	26.7% ¹ mm	50.2% 64.1%h 39.8% ⁵ mm
Hipercolesterolemia	26%h 23% ⁶ mm	18% ⁶	24.5% 25%h 24% ⁷ mm	27.5% ⁷ 29.5%h 21%mm	Valores medios	24.2% ⁸ (27.3% Madrid)	35.8% ⁹	14.4%h 16.8% ⁶ mm	10.8% ⁶	12.1%h 25.3% ¹⁰ mm	11.3%jov 40% nes adultos ⁷	21.9% ¹¹	26.2% ⁷ mm	
Hipertri glicer	17%h 8% ¹² mm		2.9%h 0.6% ¹³ mm				16.5% ¹²	Valores medios	16.2% ¹⁴	10.6%h 2.2% ¹² mm	2.7% jóvenes 8.5%adultos ¹²	12.7% ¹⁵	2.6% ² mm	25.9% 31.1%h 21.9% ¹⁴ mm
HiperLdl col													26.8% ¹⁶ mm	

¹ Pas>=140mmHg y/o Pad>=90mmHg (1 determinación) o diagnóstico previo de HTA o tratamiento para HTA

² Pas>=160mmHg y/o Pad>=95mmHg (la menor de 2 determinaciones)

³ HTA autoreferida (SI a una de estas dos preguntas: ¿su PA es elevada? O ¿ha tomado en las dos últimas semanas medicación para control de su PA?)

⁴ dco clínico de HTA: Pas>=140mmHg y/o Pad>=90mmHg (3 determinaciones en 3 días diferentes)

⁵ Pas>=130mmHg y/o Pad>=85mmHg (1 determinación) o tto para HTA

⁶ colesterol>=250 mg/dl (1 determinación) o diagnóstico previo o tratamiento para HC

⁷ colesterol>=240 mg/dl (1 determinación)

⁸ dislipemia autoreferida (SI a una de estas dos preguntas: ¿su colesterol es elevado? O ¿ha tomado en las dos últimas semanas medicación para control del colesterol?)

⁹ colesterol>=220 mg/dl (1 determinación)

¹⁰ colesterol>=190 mg/dl (1 determinación)

¹¹ dco clínico de hipercolesterolemia: colesterol>=250 mg/dl (2 determinaciones en la historia clínica en 6 años)

¹² triglicéridos>=200 mg/dl (1 determinación)

¹³ triglicéridos>=250 mg/dl

¹⁴ triglicéridos>=150mg/dl (1 determinación)

¹⁵ dco clínico de hipertrigliceridemia: triglicéridos>=200 mg/dl (2 determinaciones en la historia clínica en 6 años)

¹⁶ ldl colesterol>=160mg/dl

Región ciudad de España	Lanzarote	Barcelo na	Cataluñ a	Granada	Murcia	España Estudio PANES (Figura6)	Valencia	Castilla la mancha	Albacete	La rioja	Barcelona	Barcelona	Vizcaya	Canarias
Hipo	19%h 36%om ¹⁷		9.6%h 2.5%om ¹⁸					9.3%h 2.1%om ¹⁸		9.1%h 4.9%om ¹⁷			12.2%om ¹⁷	26.5%h 40.4%om ¹⁹
Hdl col			3.8%h 4.4%om ²¹	3.5% 3.8%h 2.5%om ²⁰	3.4% ²² 6.7%h 8.2%om ²³	14.3% ²⁴ (15.4% Madrid)	8.1% ²⁵	No se realizó	6.7% ²⁰ 9.8% ²⁵	6.3%h 3.7%om ²⁰	1.3% jóvenes 15.6%adul tos ²⁵	15.8% ²⁶	3.3%om	14.4%h 9.8%om ²⁵
DM	6.8%h 5.5%om ²⁰													
Obesi dad	19%h 35%om ²⁷	23.7% ²⁷	12.1%h 11.8%om ²⁷	19% ²⁷ 18.7%h 20.2%om			19% ²⁷	21.2%h 37.8%om ²⁷			13% jóvenes 48%adulto s ²⁸	32.7% ²⁷	13.4%om ²⁷	30.5%h 37.8%om ²⁹
Tabaco	53%h 15%om	29.8%	47.6%h 25.2%om	48.9%h 28.7%om	54.4%h 31.3% om	34.6% (Madrid; 29.5%h 8.4%om)	43.7%	39.4%h 13.7%om		39%h 25.7%om	44.7%jówe nes 23.8%adul tos	35.2%	31.9%om ³⁰ 48.4%om ³¹	

¹⁷ hdl colesterol<35 mg/dl en hombres y <45 en mujeres

¹⁸ hdl colesterol<35 mg/dl en hombres y en mujeres

¹⁹ hdl colesterol<40mg/dl en hombres y <50 en mujeres

²⁰ glicemia>=140mg/dl (1 determinación) o dco DM o tto antidiabético

²¹ diabetes por historia clínica o tto

²² diabetes autoreferida por el paciente

²³ hiperglucemia ocasional

²⁴ hiperglucemia o diabetes autoreferida (si a una de estas dos preguntas: ¿su glucemia es elevada? O ¿ha tomado en las dos últimas semanas medicación para controlar su

glucemia?)

²⁵ glicemia>=110mg/dl (1 determinación)

²⁶ dco clínico de Diabetes: dco previo o en tto o glicemia>=200mg/dl al azar o glucemias basales>=126mg/dl (2 determinaciones) o Sobrecarga oral de glucosa>=200mg/dl a

las 2 horas

²⁷ imc>=30

²⁸ imc>27

²⁹ obesidad abdominal, circunferencia cintura>102cm en hombres y >88 cm en mujeres

³⁰ actividad habitual sedentaria

³¹ ningún ejercicio físico en tiempo libre

Región ciudad de España	Lanzarote	Barcelo na	Cataluña	Granada	Murcia	España Estudio PANES (Figura6)	Valencia	Castilla la mancha	Albacete	La rioja	Barcelona	Barcelona	Vizcaya	Canarias
Alcohol										60.9%h 33.6% ³² m				
Sedenta rismo				18% 16.3%h 23.5% ³³ m			34.2% ³³	30%h 40% ³⁴ m		47.1%h 61.8% ³⁴ m	51% (<1h ejercicio/s emana)			
Antece dentes familiar es CI	14.6% ³⁵					14.3% ³⁶ (15.2% Madrid)	27.2% ³⁷		9.4% en no diabét 10.2% en diabét	17.3% ³⁸				
Nivel estudio s			<1aria 43% >=1aria 57%			Estudios secundari os/superi ores 19.3% (Madrid 23.3%)								Infantil 40.3% Primaria 17.9% Secundaria 17.1% universitar ios 7.7%
Otros			Estado civil solteros 25% Casados 65%			Casado/v ive en pareja 74.9% (Madrid 75.8%)			Arritmias HV1 (por ECG) 3.5% hiperfibri no ³⁹	ApoA1 ApoB Lp(a) hiperfibri no 43% ⁴⁰ 46.6% ⁴⁰	Hiperurice mia >7.4mg/dl 8.4% ⁴⁰ joven 20% adultos			Sd metab según ATPIII: 24.4% 19.6-29.8 conIC95%

³² alcohol si >=30gr/día

³³ sedentarismo: ninguna actividad física en tiempo de ocio ni esfuerzo físico en el puesto de trabajo

³⁴ act. Escasa tanto en tiempo laboral como de ocio (clasificación completa).

³⁵ padres o hnos<60 años con angor, iam o muerte súbita

³⁶ familiares con CI o muerte súbita <65 años

³⁷ padres, tíos o hnos, varones<55 años y mujeres<65 años con patología cardiovascular

³⁸ padres o hnos, varones<55 años y mujeres<65 años con patología cardiovascular

Región ciudad de España	Lanzarote	Barcelo na	Cataluñ a	Granada	Murcia	España Estudio PANES (Figura6)	Valencia	Castilla la mancha	Albacete	La rioja	Barcelona	Barcelona	Vizcaya	Canarias
Antece dentes persona les (AP) de CI	1.6% 2.9% ^h 0.5% ^{om} ⁴¹		3.2% 3.8% ^h 2.5% ^{om} ⁴²			Angor 7.5% ⁴³ 3.4% ⁴⁴ (Madrid 3.9%)				2.5% ⁴⁵		5.5% ⁴⁶		
AP de ACVA												3.7% ⁴⁷		

³⁹ Fibrinógeno >400mg/dl

⁴⁰ Fibrinógeno >300mg/dl

⁴¹ dco CI por historia clínica referida por paciente y confirmada con su médico (cuestionario de Rose+ y/o ergometría) y ECG compatible

⁴² dco CI por historia clínica referida por paciente y confirmada con su médico

⁴³ prevalencia de angina, medida por el cuestionario de Rose

⁴⁴ prevalencia de angina, autoreferida por el paciente

⁴⁵ dco CI por historia clínica referida por paciente

⁴⁶ dco de IAM o angor, demostrados por ECG, curva enzimática, gammagrafía o coronariografía.

⁴⁷ Dco clínico en informes hospitalarios, de AIT (con TAC o RNM normal) o ACVA (confirmado por TAC o RNM).

TABLA 2
REPRESENTATIVIDAD DE LA COHORTE SAT (N=2133)

La cohorte SAT del estudio (N=2133) es muestra representativa de la cohorte SAT total, recogida en la base de datos REVCEN general

Prevalencias de Variables En %	Cohorte SAT (N=2133)	REVCEN general SAT (N=19554)	ASR (Adjusted Standard Ratio) Tasas ajustadas de cohorte 2133 por edad y sexo (*) RATE RATIO (IC 95%)
Edad media		34.77 años	
Sexo V/Muj		39.86/60.14%	
Pulmón	68.38%	68.82%	60,4 (42-78)
Eosinofilia	81.02%	80.05%	75,76 (57-94)
Cambios esclerodermiformes	23.20%	21.23%	20,94 (2-39)
Sd Seco	36.45%	34.25%	35,16 (16-53)
Mialgias	87.00%	80.06%	82,33 (63-100)
Neuropatía sensitiva	65.33%	53.90%	62,8 (44-81)
Neuropatía motora	36.22%	31.55%	30,9 (12-49)
Neuropatía	70.09%	59.42%	67,11 (47-86)
Calambres	22.34%	25.66%	20,96 (2-39)
Actmusc (mioclonias)	70.65%	58.85%	67,97 (49-86)
Calamusc	73.39%	64.63%	70,94 (52-89)
artralgias	72.91%	62.70%	70,89 (52-89)
Pérdida de peso	41.63%	32.04%	38,67 (20-57)
Disfagia	8.28%	6.37%	8,13 (-11-27)
Raynaud	3.11%	2.18%	2,47 (-14-19)
cid fen	2.20%	1.88%	2,16 (-12-16)
HTA (Hiparter)	5.26%	9.01%	6,2 (-10-23)
Hipertrigliceridemia (Hiptrigl)	19.62%	17.93%	20,72 (2-39)
Hipercolesterolemia (Hicoles)	22.59%	20.17%	26,04 (7-44)
Lipido	31.46%	28.67%	34,39 (16-52)
Hiperglucemia	6.12%	9.69%	7,09 (-10-24)
Asistencia psiquiátrica	36.75%	21.53%	33,1 (14-51)
Hipertensión pulmonar (htp)	11.08%	9.13%	10,19 (-7-28)

(*) prevalencias esperadas para cohorte SAT del estudio (N 2133) si tuviera la misma distribución por edad y sexo que REVCEN.

En **negrilla**, las variables creadas nuevas (no pertenecen a la base de datos original REVCEN), con las siguientes definiciones:

Pulmón=si si existe infiltrado alveolar o derrame pleural en Rx tx (infilalv=1 or derrpleur=1)

Sd Seco=si si sequedad de ojos o de boca (seqojos=1 o seqboca=1)

Mialgias=si si mialgias o mialgias intensas (mialgias=1 o mialgint=1)

Neuropatía=si si neuropatía sensitiva o motora (neursens=1 o neurmot=1)

Calamusc=si si calambres o actividad muscular espontánea (calabr=1 o actmusc=1)

cid_fen=si si cid o fenómenos tromboembólicos (cid=1 o fentromb=1)

lipido=si si hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia (hiptrigl=1 o hicoles=1)

htp (hipertensión pulmonar)=si si signos ecográficos de htp o diagnóstico de htp o diagnóstico clínico de htp (signecoc=1 o diaghp=1 o diagcll=1)

TABLA 3
I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO
Evolución de la SITUACIÓN CLÍNICA GENERAL

Cohorte SAT (N=2133)	Al inicio del SAT 1981	En la actualidad 2003	
Afectación neuromuscular Calambres/mioclonías frecuentes u ocasionales	73.39	55.52% (y 20.50% más, si se añaden los calambres esporádicos)	↓
Mialgias	87.00	54.68%	↓
Neuropatía sensitiva	65.33	29.96% subjetiva ¹ 20.77% objetiva ²	↓
Neuropatía motora	36.22	26.30% subjetiva ³ 11.53% objetiva ⁴	↓
Amiotrofias		6.33%	↑
Afectación articular Artralgias	72.91	80.20% (20.73% generalizadas, 17.87% periféricas, 12.60% axiales, 29.01% mixtas)	
Contracturas		5.34%	↓
Afectación mucosas Sd seco (ocular u oral)	36.45	36.38%	=
Afectación dérmica Cambios esclerodermiformes	23.20	14.91%	↓
Afectación pulmonar Hipertensión pulmonar (hpt)	11.08	1.13%	↓

Amiotrofias: presentes en cara o en cualquier área corporal (secuencias amiot, e-amiot, e-earc, amio o atrof en la aplicación)

Para el resto de definiciones de variables, consultar la Tabla 2.

¹ Neuropatía sensitiva Subjetiva: según anamnesis, el paciente refiere parestesias/disestesias o hipoestesias.

² Neuropatía sensitiva Objetiva: según exploración física, el explorador objetiva pérdida sensibilidad táctil o algésica en algún territorio (normalmente guante y calcetín).

³ Neuropatía motora Subjetiva: según anamnesis, el paciente refiere pérdida de fuerza o fatigabilidad muscular precoz.

⁴ Neuropatía motora Objetiva: según exploración física, el explorador objetiva pérdida fuerza en algún territorio, exceptuando las debidas a Qx o fracturas.

TABLA 4
I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO
FRCV EN LA COHORTE SAT por 3 grupos de edad

SAT	Jóvenes ≤35 años	Adultos > 35 Y ≤ 65 años	Mayores >65 años
N=2133 Mujeres 1454 (68.17%) Varones 679 (31.83%) Edad media	N=555 (26.02%) M 345 (62.2%) V 210 (37.8%) Edad media 28 años (17-35)	Grupo 1 N=1276 (59.82%) M 912 (71.5%) V 364 (28.5%) Edad media 50 años	N= 302 (14.16%) M 197 (65.2%) V 105 (34.8%) Edad media 70 años (65-90)
HTA clínica (D_HITA)	4.6%	33.3% Esencial 99.3% y Secundaria 0.7%	65.9%
HTA_6 (teniendo en cuenta siempre quienes tienen AP de HTA)	27.4%	58.3%	83%
DL clínica (D_DISL y D_DISLT para SAT)	19.6%	52.9% Hipercol 59%, hipertrg 12.3% y mixta 28.7%	64.2%
DL_lab			
• Colesl ≥240mg/dl:	13.7 %	37.3%	43.7 %
• Triglip ≥150mg/dl:	13.7 %	21.5%	26.5%
• Ldl ≥160mg/dl:	16.4%	37%	43%
• Hdl bajo: <35mg/dl Hombres (hdl_h1)	11.43 %	13.74%	13.33%
<40 mg/dl Mujeres (hdl_m1)	13.62%	10.96%	6.60%

Diabetes y GBAA clinica (diablab incluyendo SOG para Rgabriel y DI_DMEL y D_DMELT para SAT)	3.6%	27.4% DM tipo 1: 0.6% DM tipo 2: 50.3% GBA (e IHC): 32.6% IHCC: 8.6% Gestacional 8% (24% Excluyendo DM1, tipo2ID y gestacional)	43.4%
DM_lab1 (sin SOG)	6%	31.4%	54%
	DM 1.26 % GB 4.9%	DM 12.9% GB 18.5%	DM 31.8 % GB 22.2%
Obesidad (IMC>27) bmi1	21.8%	52.8%	67.5%
Obesidad IMC			
<25	66.85% (371)	30.96% (395)	16.89% (51)
>=25 a <30	23.06% (128)	41.46% (529)	40.40% (122)
>=30 a <40	9.37% (52)	25.78% (329)	39.07% (118)
>=40	0.72% (4)	1.80% (23)	3.64% (11)
Tabaco			
• Nunca ha consumido	40.3%	52.2%	70%
• Consumo esporádico	3.8%	1.1%	1%
• Consumo activo	45.4%	25.9%	8%
• Exconsumidor	10.5%	20.8%	21%
Alcohol			
• Nunca ha consumido	51%	63.4%	65.5%
• Consumo esporádico	27.2%	14.3%	8.6%
• Consumo activo	19.8%	16.4%	16.5%
• Exconsumidor	2%	6%	9.3%
Antecedentes familiares de CI (padre y/o madre) (355)	12.97% (72)	19.98% (255)	9.27% (28)
Cardiopatía TOTAL (incluye valvulopatías, arritmias, CI, hipertensiva, etc) (DI_CARD Y D_CARDT)	4.1% (n=23)	12.9% (n=165)	37.7% (n=114)
Cardiopatía isquémica (CI)	0% (n=0)	2.5% (n=32)	13.9% (n=42)
Cardiopatía hipertensiva	0.2% (n=1)	3.5% (n=44)	14.6% (n=44)
ACVA (DI_ACVA Y D_ACVAT)	0%	4.2% (n=53)	10.3% (n=31)

Aspectos sociales

Nivel estudios			
1. Analfabeto	0.18%	4.70%	12.42%
2. Sabe leer y escribir/EGB incompleta	5.34	41.16	69.13
3. Educación Básica completa	34.38	34.47	13.09
4. Bachillerato/ Formación profesional	39.34	14.34	3.02
5. Diplomatura/ Licenciatura	20.59	4.94	2.35
6. Desconocido	0.18	0.40	0
missing	(35)	(11)	(20)
Situación laboral			
• Trabajador	69.14%	44.73%	6.83%
• Jubilado	0.19	4.75	47.44
• Parado	19.62	8.69	0
• Invalidez o incapacidad (permanente absoluta/ permanente total/ permanente parcial/ laboral transitoria/ gran invalidez)	7.42	34.27	41.3
• Activo con incapacidad (permanente parcial/ laboral transitoria)	0.38	1.29	0
• No contesta/desconocido	3.24	6.27	4.44
missing	(30)	(33)	(9)
Estado civil			
• Casado	39.27%	80.92%	75.84%
• viudo	0	4.85	20.47
• Separado/divorciado	2.20	6.28	1.35
• Soltero	58.83	7.95	2.35
missing	(10)	(18)	(4)

TABLA 5
Estudio de los Eventos Cardiovasculares

1. Asociación de los ECV con FRCV anteriores a 1981 (en *itálica*).
2. Asociación de los ECV con síntomas clínicos iniciales del SAT

OR con IC al 95%

En negrilla, se presentan las asociaciones significativas

N= 1276 (hombres y mujeres)

Variables de REVCEN	Cardiopatía isquémica (n=32)	ACVA (n=53)
<i>Hipertensión arterial (N=51)</i>	<i>NO</i>	<i>OR 2.16 (1.19-3.90) P= 0.0006</i>
<i>Hipertrigliceridemia (N=242)</i>	<i>OR 2.16 (0.98-4.74) P= 0.05</i>	<i>OR 2.16 (1.19 -3.90) P= 0.0094</i>
<i>Hipercolesterolemia (N=284)</i>	<i>OR 2.28 (1.08-4.79) P= 0.026</i>	<i>OR 2.10 (1.18-3.72) P= 0.0096</i>
Lípido(N=410)	OR 2.69 (1.29-5.59) P= 0.006	OR 2.16 (1.24-3.74) P= 0.0054
<i>Hiperglucemia(N=77)</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
Pulmón (n=840)	-	-
Eos (n=985)	-	-
Cambescl(N=301)	-	-
Seco(N=525)	-	-
Mial(N=1162)	-	-
Neurosens (N=943)	-	OR 4.22 (1.51-11.79) P= 0.0029
Neuromot(N=499)	-	-
Neuro (N=994)	-	OR 7.05 (1.71-29.18) P= 0.0017
Calabr (N=302)	-	OR 0.32 (0.13-0.80) P= 0.01
		¡¡FACT PROTECTOR!!
Actmusc(N=947)	-	OR 4.16 (1.71-29.18) P= 0.0032
Calamusc (N=980)	OR 8.72 (1.18-64.2) P= 0.01	OR 3.59 (1.28-10.04) P= 0.0093
Artralg (N=1005)	-	OR 2.48 (0.98-6.29) P= 0.0487
Perdpeso(N=581)	-	-
Disfagia(N=117)	-	-
Raynaud(N=47)	-	-
cid_fen(N=34)	-	OR 32.97 (15.58-69.77)
		P<0.0001
Asistpsq(N=509)	-	OR 2.95 (1.65-5.28) P<0.0001
htp(N=99)	-	-

Los pacientes con AVCA parecen tener más síntomas etiquetados con afectación neuromuscular por SAT (neuropatía sensitiva o -sensitiva o motora-, mioclonias, calambres), artralgias y asistencia psiquiátrica por SAT.

TABLA 6
II. ANÁLISIS COMPARATIVO
FRCV "DE LABORATORIO" CUANTITATIVOS. Variables continuas

Pacientes SAT (N=1276)

Variables	N	Media	Desv. estándar	Mínimo	Máximo
PA sistólica (mmHg)	1251	128.15	17.64	80	200
PA diastólica (mmHg)	1250	78.85	11.01	50	150
Colesterol (mg/dl)	1266	228.79	40.15	90	425
Triglicéridos (mg/dl)	1266	118.78	89.20	18	1251
LDL (mg/dl)	1239	150.69	39.88	9.4	326.6
HDL (mg/dl)	1257	54.06	14.48	8.6	117
Glucosa (mg/dl)	1267	109.98	31.53	41	442
BMI (kg/m ²)	1273	27.63	4.85	14.6	52

Población general (N=2894)

Variables	N	Media	Desv. estándar	Mínimo	Máximo
PA sistólica (mmHg)	2886	28.04	21.14	80	293.5
PA diastólica (mmHg)	2723	78.08	10.25	40	99
Colesterol (mg/dl)	2764	222.5	41.84	82	591
Triglicéridos (mg/dl)	2763	121.16	85.36	10	1363
LDL (mg/dl)	2727	148.24	37.25	16.6	407.6
HDL (mg/dl)	2764	50.52	13.65	14	128
Glucosa (mg/dl)	2765	95.98	24.60	34	340
BMI (kg/m ²)	2869	27.92	4.45	14	53.8

TABLA 7

II. ANÁLISIS COMPARATIVO

FRCV "DE LABORATORIO" CUALITATIVOS. Variables categóricas

Frcv Poblaciones de 35 a 65 años	pob general N=2894 M 54.6% (1580) y V 45.4% (1314) Edad media 49.5 años	SAT N=1276 M 71.5% (912) V 28.5% (364) Edad media 50 años	Existencia de Diferencia significativa, P y OR con IC al 95%
HTA clínica (D_HITA)		33.3% Esencial 99.3% y Secundaria 0.7%	
HTA6_JNC (teniendo en cuenta siempre quienes tienen AP de HTA)	34.36%	58.3%	SI, P<0.0001 y OR 2.67 (2.33-3.06)
DL clínica (D_DISL y D_DISLT para SAT)		52.9% Hipercol 59%, hipertrg 12.3% y mixta 28.7%	
DL_lab	Del total de la población Coles ≥ 240mg/dl: 30.23 % Trigli ≥ 150mg/dl: 19.9% Ldl ≥ 160mg/dl: 33.14% Hdl bajo: <35mg/dl Hombres : 20.70% (n=272) <40 mg/dl Mujeres : 16.08% (n=254) hdl alto ≥ 60 mg/dl: en hombres y mujeres: 22.11%	Del total de la población Coles 37.3% Trigli 21.5% Ldl : 37% Hdl Hombres : 13.74% mujeres : 10.96% 31.03%	SI, P<0.0001 y OR 1.37 (1.20-1.58) NO, P=0.2464 SI, P=0.0157 y OR 1.18 (1.03-1.36) SI, P=0.019 y OR 0.60 (0.43-0.83) SI, P=0.0002 y OR 0.63 (0.49-0.80) pero al revés, ¡mejor situación en SAT! SI, P<0.0001 y OR 1.58 (1.37-1.84) ¡mejor situación en SAT!



Diabetes y GBAA clinica (incluyendo Sobrecarga Oral de Glucosa)	9.26% Excluyendo DM1, tipo2ID y gestacional	24% Excluyendo DM1, tipo2ID y gestacional 27.4% sin excluir a nadie: DM tipo 1: 0.15% DM tipo 2: 13.8% Gestacional 2.2% TTOG: 2.4% GBA: 8.9%	SI P<0.0001 y OR 3.1 (2.55-3.77)
DM_lab (sin SOG)	13.06	31.4%	SI P<0.0001 y OR 3 (2.6-3.6)
	DM 5.36 % GB 7.71%	Del total de la población DM 12.9% GB 18.5%	
Obesidad (IMC>27)	55.11%	52.8%	NO , P=0.17 en la pobl general son ligeramente más obesos, pero no signif.
Tabaco		Nunca ha consumido 52.2% Consumo esporádico 1.1% Consumo activo 25.9% Exconsumidor 20.8%	

TABLA 8
II. ANÁLISIS COMPARATIVO
PREVALENCIA Y PERFIL DEL SD METABÓLICO

MUJERES Y HOMBRES

Asociaciones de FRCV	pob general R.Gabriel N=2894 M 54.6% (1580) y V 45.4% (1314) Edad media 49.5 años	SAT N=1276 M 71.5% (912) V 28.5% (364) Edad media 50 años
0 FRCV	21.81%	15.48%
1 FRCV	27.81%	23.96%
2 FRCV	25.10%	25.92%
3 FRCV	17.48%	19.72%
4 FRCV	6.31%	12.02%
5 FRCV	1.49%	2.91%
Sd metabólico según ATP III ajustado (≥ 3 FRCV)	25.2%	34.65%

MUJERES

	pob general R.Gabriel N=1580	SAT N=912
0 FRCV	23.49	16.37
1 FRCV	27.94	25.27
2 FRCV	24.06	25.05
3 FRCV	16.44	19.56
4 FRCV	6.48	11.32
5 FRCV	1.59	2.42
Sd metabólico según ATP III ajustado (≥ 3 FRCV)	24.51%	33.3%

PERFIL DEL SD METABÓLICO MUJERES

	pob general R.Gabriel N=1580	SAT N=912	Existencia de Diferencia significativa (P y OR con IC al 95%)
Obesidad	<u>95.08%</u>	85.48%	<0.001 OR 0.3 (0.17-0.53)
Hipertrigliceridemia	45.85%	39.27%	0.0835
HipoHdl	<u>79.27%</u>	62.71%	<0.001
HTA	79.27%	<u>86.47%</u>	<0.0138
Diabetes	39.90%	<u>74.59%</u>	<0.001

TABLA 9
DISCUSIÓN
HOMBRES

	pob general R.Gabriel N=1314	SAT N=364
0 FRCV	19.79	13.22
1 FRCV	27.65	20.66
2 FRCV	26.36	28.10
3 FRCV	18.72	20.11
4 FRCV	6.11	13.77
5 FRCV	1.38	4.13
Sd metabólico según ATP III ajustado (≥ 3 FRCV)	26.21%	38.01%

PERFIL DEL SD METABÓLICO HOMBRES

	pob general R.Gabriel N=1314	SAT N=364	Existencia de Diferencia significativa (P y OR con IC al 95%)
Obesidad	88.92%	85.51%	0.2988
Hipertrigliceridemia	<u>72.01%</u>	60.87%	0.0171
HipoHdl	<u>70.85%</u>	51.45%	<0.0001
HTA	60.06%	<u>84.78%</u>	<0.0001
Diabetes	41.98%	<u>75.36%</u>	<0.0001

TABLA 9
DISCUSIÓN
ESTUDIO DEL HDL

Tabla 9 a

Asociación de hipoHDL con FRCV actuales y con antecedentes personales de ECV

Cohorte SAT N=1276

OR con IC al 95%

En negrilla, se presentan las asociaciones significativas

HOMBRES N=364

	N que presenta el FRCV...	N que presenta el FRCV... e hipoHDL	HipoHDL <35 mg/dl
N total	364	49	13.74%
HTA clínica	158	22	OR 1.07 (0.59-1.96) p 0.82
HTA de laboratorio	214	29	OR 1.02 (0.55-1.88) p 0.95
DL clínica	223	35	OR 1.69 (0.87-3.27) p 0.11
DL de laboratorio (lipido1)	187	25	OR 0.98 (0.54-1.80) p 0.96
DM clínica	119	15	OR 0.90 (0.47-1.72) p 0.73
DM de laboratorio (dm1)	143	21	OR 1.19 (0.65-2.18) p 0.58
Obesidad	199	34	OR 2.06 (1.08-3.93) p 0.026
HiperLdl colesterol	154	10	OR 0.30 (0.15-0.63) p 0.0009
Cardiopatía isquémica	17	4	OR 2.07 (0.65-6.61) p 0.21
ACVA	17	3	OR 1.40 (0.39-5.07) p 0.60

MUJERES N=912

	N que presenta el FRCV...	N que presenta el FRCV... e hipoHDL	HipoHDL < 40mg/dl
N total	912	98	10.96%
HTA clínica	427	53	OR 1.39 (0.90-2.11) p 0.13
HTA de laboratorio	511	60	OR 1.27 (0.83-1.95) p 0.27
DL clínica	455	50	OR 1.05 (0.69-1.60) p 0.81
DL de laboratorio (lipido1)	403	35	OR 0.67 (0.44-1.04) p 0.07
DM clínica	233	38	OR 2.01 (1.30-3.11) p 0.0015
DM de laboratorio (dm1)	257	41	OR 1.99 (1.30-3.06) p 0.0015
Obesidad	475	54	OR 1.15 (0.75-1.75) p 0.53
HiperLdl colesterol	318	22	OR 0.51 (0.31-0.83) p 0.006
Cardiopatía isquémica	15	1	OR 0.59 (0.08-4.53) p 0.61
ACVA	36	3	OR 0.75 (0.23-2.48) p 0.63

Tabla 9 b
Asociación de HipoHDL con datos de 1981 (clínica y FRCV)

	HipoHDL Hombres (n=49)	HipoHDL Mujeres (n=98)
N total por sexo	364	912
Pulmón	-	-
Eosinofilia	-	-
Cambios esclerodermiformes	-	- p 0.09
Sd Seco	-	OR 1.59 (1.04-2.43) P 0.03
Mialgias	-	-
Neuropatía sensitiva	-	-
Neuropatía motora	-	-
Neuropatía	-	-
Calambres	-	-
Actmusc (mioclonias)	-	OR 1.93 (1.03-3.61) P 0.03
Calamusc	-	- OR 1.88 (0.98-3.61) p 0.054
artralgias	-	-
Pérdida de peso	-	-
Disfagia	OR 3.4 (1.1-10.47) P 0.023 pero n pequeño -disfagia n=15	-
Raynaud	-	-
cid fen	-	-
HTA (Hiparter)	-	-
Hipertrigliceridemia (Hiptrigl)	-	- p 0.07
Hipercolesterolemia (Hicoles)	-	-
Lipido	-	-
Hiperglucemia	-	- p 0.07
Asistencia psiquiátrica	-	OR 1.63 (1.06-2.49) P 0.025
Hipertensión pulmonar (htp)	-	-

En **negrilla**, las variables creadas nuevas (no pertenecen a la base de datos original REVCEN), con las siguientes definiciones:

Pulmón=si si existe infiltrado alveolar o derrame pleural en Rx tx (infilalv=1 or derrpleur=1)

Sd Seco=si si sequedad de ojos o de boca (seqojos=1 o seqboca=1)

Mialgias=si si mialgias o mialgias intensas (mialgias=1 o mialgint=1)

Neuropatía=si si neuropatía sensitiva o motora (neursens=1 o neurmot=1)

Calamusc=si si calambres o actividad muscular espontánea (calabr=1 o actmusc=1)

cid_fen=si si cid o fenómenos tromboembólicos (cid=1 o fentromb=1)

lipido=si si hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia (hiptrigl=1 o hicoles=1)

htp (hipertensión pulmonar)=si si signos ecográficos de htp o diagnóstico de htp o diagnóstico clínico de htp (signecoc=1 o diaghp=1 o diagcll=1)

Tabla 9 c
Asociación de hipoHDL con tratamientos hipolipemiantes

HOMBRES

	Hdl<35 mg/dl	Hdl >=35 y <60	Hdl>=60	total
No	87 26.28%	201 60.73%	43 12.99%	331 90.93%
si	7 21.21%	19 57.58%	7 21.21%	33 9.07%
total	94 25.82%	220 60.44%	50 13.74%	364 100%
Tipo tto	Fibratos 30% Estatinas 70%	Fibratos 29% Estatinas 71%	Fibratos 29% Estatinas 71%	

Cochran-Mantel-Hanszel

Prob p 0.2387

MUJERES

	Hdl<35 mg/dl	Hdl >=35 y <60	Hdl>=60	total
No	42 5.07%	463 55.85%	324 39.08%	829 90.9%
si	2 2.41%	59 71.08%	22 26.51%	83 9.1%
total	44 4.82%	522 57.24%	346 37.94%	912 100%
Tipo tto	Fibratos 100% (porque n pequeño=2)	Fibratos 8.5% Estatinas 86%	Fibratos 9% Estatinas 82%	

Cochran-Mantel-Hanszel

Prob p 0.1267

Conclusiones:

1. $p>0.05$, las diferencias no son significativas en ninguno de los sexos. No existe asociación entre nivel hdl y tto hipolipemiante, ie los pacientes no aumentan su hdl única y exclusivamente por el tto hipolipemiante.
2. tampoco existe un fenómeno dosis-respuesta (a mayor tto hipolipemiante, mayores cifras de hdl).

Otras conclusiones interesantes:

3. el 9% de pacientes (sean mujeres o varones) utilizan ttos hipolipemiantes.
4. De los ttos hipolipemiantes prescritos, la mayoría son estatinas: el 80% en las mujeres y el 70% en los hombres. Los hombres toman más fibratos que las mujeres, en parte por la mayor prevalencia de hipertrigliceridemia asociada.
5. las mujeres sin tratamiento presentan hdl elevados ($>60\text{mg/dl}$) en mayor proporción que las tratadas (39% sin tto frente al 26.5% con tto), y esta diferencia es significativa con $p 0.024$. No ocurre así en los hombres, que presentan hdl elevados mayormente en los tratados (13% sin tto frente al 21.2% con tto), aunque esta diferencia no es significativa: $p 0.19$.
6. las mujeres, de forma natural, presentan hdl superiores a los varones, ya sea al tener en cuenta el estar con tto como sin él (hiperHdl de 37.94% en mujeres frente a 13.74% en varones).

Tabla 10. Tablas de Referencia

Prevalencia de FRCV en %, por sexo y edad en quinquenios, de 35 a 65 años

MUJERES

Cohorte SAT N=912

Población general N=1580

Edad en quinquenios	HTA clínica SAT	HTA laboratorio SAT	HTA laboratorio pob gen	Dislipemia clínica SAT	Diabetes clínica SAT	Diabetes clínica pob gen	Diabetes laboratorio SAT	Diabetes laboratorio pob gen
>=35 y <40	21.28	27.66	8.15	29.08	16.31	3.33	12.06	5.71
>=40 y <45	37.69	43.85	14.83	43.08	15.38	3.18	19.85	7.22
>=45 y <50	45.16	53.55	27.97	47.74	21.94	5.83	21.29	9.41
>=50 y <55	52.57	61.71	46.72	53.71	32.57	8.43	32.57	13.47
>=55 y <60	58.68	66.47	54.51	59.28	40.72	14.2	43.45	17.52
>=60 y <65	65.49	80.99	64.94	69.01	28.87	15.42	35.92	17.46

Edad en quinquenios	Hipercolesterolemia SAT	Hipercolesterolemia pob gen	HiperLDL SAT	HiperLDL pob gen	HipoHDL SAT	HipoHDL pob gen	Hipertrigliceridemia SAT	Hipertrigliceridemia pob gen
>=35 y <40	21.99	10.2	21.99	13.47	12.06	15.1	15.6	6.12
>=40 y <45	25.95	17.87	26.72	18.9	14.5	16.15	15.27	8.59
>=45 y <50	34.84	19.86	34.84	21.95	10.32	16.72	10.97	13.24
>=50 y <55	42.29	37.14	38.29	37.55	8	15.51	18.29	19.18
>=55 y <60	41.67	43.59	36.9	46.58	12.5	15.38	23.21	20.09
>=60 y <65	50.7	42.46	47.89	45.63	9.15	17.06	13.38	19.84

HOMBRES

Cohorte SAT N=364

Población general N=1314

Edad en quinquenios	HTA clínica SAT	HTA laboratorio SAT	HTA laboratorio pob gen	Dislipemia clínica SAT	Diabetes clínica SAT	Diabetes clínica pob gen	Diabetes laboratorio SAT	Diabetes laboratorio pob gen
>=35 y <40	27.87	42.62	20.5	59.02	13.11	3.87	19.67	11
>=40 y <45	32.08	49.06	22.66	58.49	32.08	7.14	35.85	12.89
>=45 y <50	34.33	50.75	23.64	59.7	26.87	8.7	40.3	13.64
>=50 y <55	51.61	61.29	38.6	69.35	46.77	11.45	43.55	13.82
>=55 y <60	63.49	80.95	43.35	63.49	42.86	13.29	46.03	15.61
>=60 y <65	52.63	63.16	48.18	63.16	45.61	16.18	48.28	21.97

Edad en quinquenios	Hipercolesterolemia SAT	Hipercolesterolemia pob gen	HiperLDL SAT	HiperLDL pob gen	HipoHDL SAT	HipoHDL pob gen	Hipertrigliceridemia SAT	Hipertrigliceridemia pob gen
>=35 y <40	40.98	31	39.34	33	19.67	22	24.59	32
>=40 y <45	39.62	32.42	43.4	39.06	11.32	20.31	32.08	34.38
>=45 y <50	43.28	33.64	44.78	38.64	11.94	20.91	26.87	34.55
>=50 y <55	33.87	36.41	35.48	37.79	12.9	21.66	30.65	30.41
>=55 y <60	36.51	39.31	46.03	36.99	12.7	19.08	26.98	26.59
>=60 y <65	36.21	23.77	44.83	31.39	13.79	21.52	29.31	22.42

Figura 1. Mortalidad cardiovascular en España, 1965-1990

(Tomado de la cit 12)

Mortalidad (años / 100 000 habitantes)

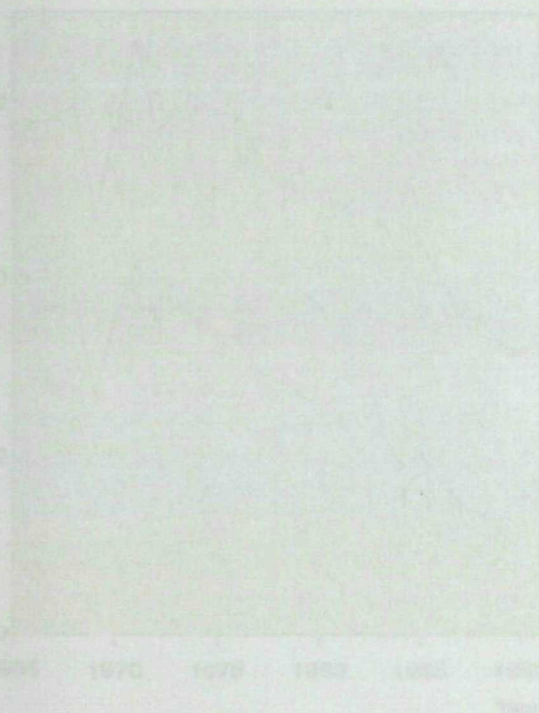


Figura 2. Tendencia en el comportamiento de la mortalidad por causas cardiovasculares (CV) en España (1965-1990)

Figura 2. Tendencia en el comportamiento de la mortalidad por causas cardiovasculares (CV) en España (1965-1990)

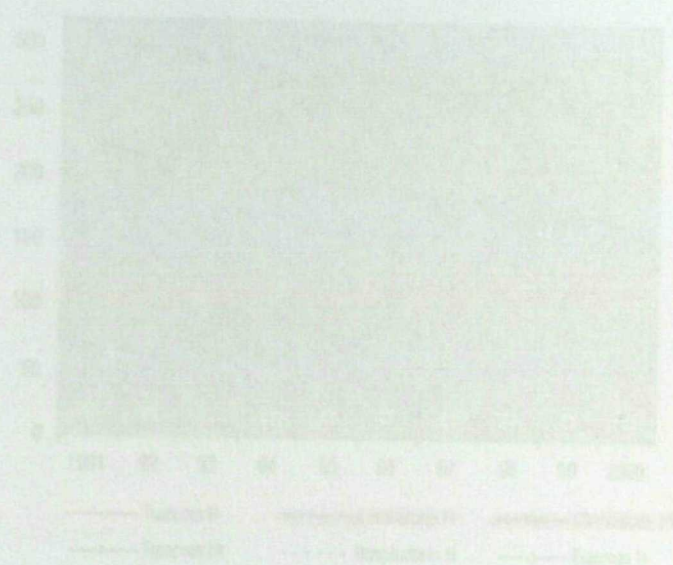


Figura 2. Tendencia en el comportamiento de la mortalidad por causas cardiovasculares (CV) en España

FIGURAS

Figura 2.
en España, 1965-1990
(Tomado de la cit 12)

Figura 1. Mortalidad cardiovascular en España, 1965-1990

(Tomado de la cita 12)

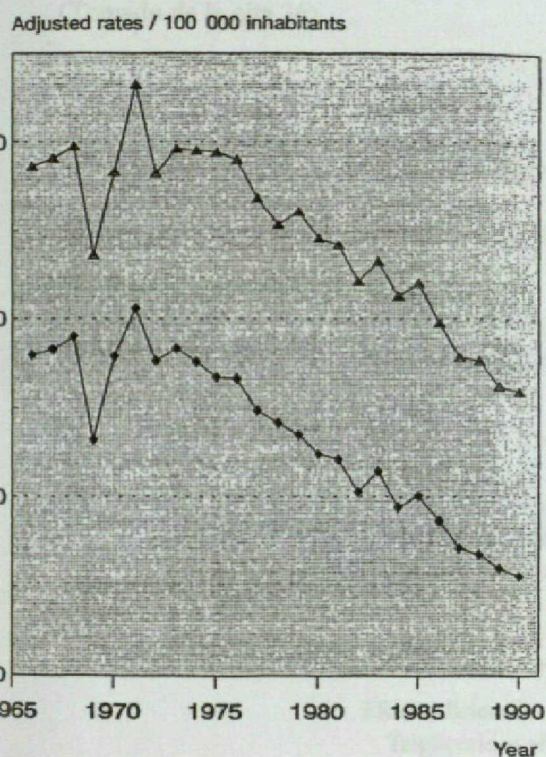
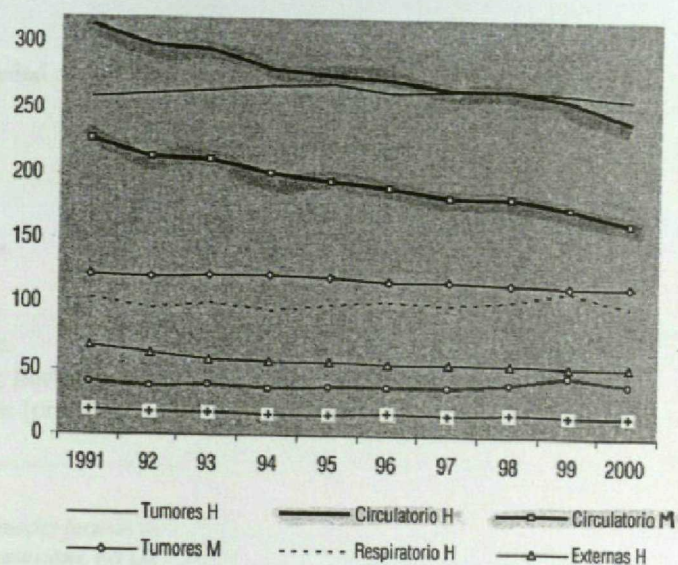


FIGURE 1. Trends in cardiovascular disease mortality in Spain in males (▲) and females (◆), 1966-1990.

España 1991-2000 (1). Mortalidad por los principales grandes grupos de causas (CIE10)

Tasa ajustada (tasae) por edad por población europea por 100000h; Hombres (H) y Mujeres (M)



(1) Los Capítulos están reconstruidos retrospectivamente aplicando la CIE10

Figura 2. Mortalidad cardiovascular y por otras causas en España, 1990-2000

(Tomado de la cita 15)

Figura 3. Principales FRCV

(Tomado de la cita 26)

FR causales (mayores independientes)

- Tabaco
- Presión arterial elevada
- Colesterol sérico total y colesterol-LDL elevados
- Colesterol-HDL bajo
- Diabetes mellitus
- Edad avanzada

FR predisponentes

- Obesidad*
- Obesidad abdominal
- Inactividad física*
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
- Características étnicas
- Factores psicosociales

FR condicionales

- Triglicéridos séricos elevados
- Pequeñas partículas LDL
- Homocisteína sérica elevada
- Lipoproteína a sérica elevada
- Factores protrombóticos (eg, fibrinógeno)
- Marcadores de la inflamación (proteína C-reactiva)

**Estos factores son también denominados factores de riesgo mayores por la Asociación Americana del Corazón.*

LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

Figura 4. Nomogramas de riesgo cardiovascular para Europa. Tablas SCORE.

(Tomado de la cita 30)

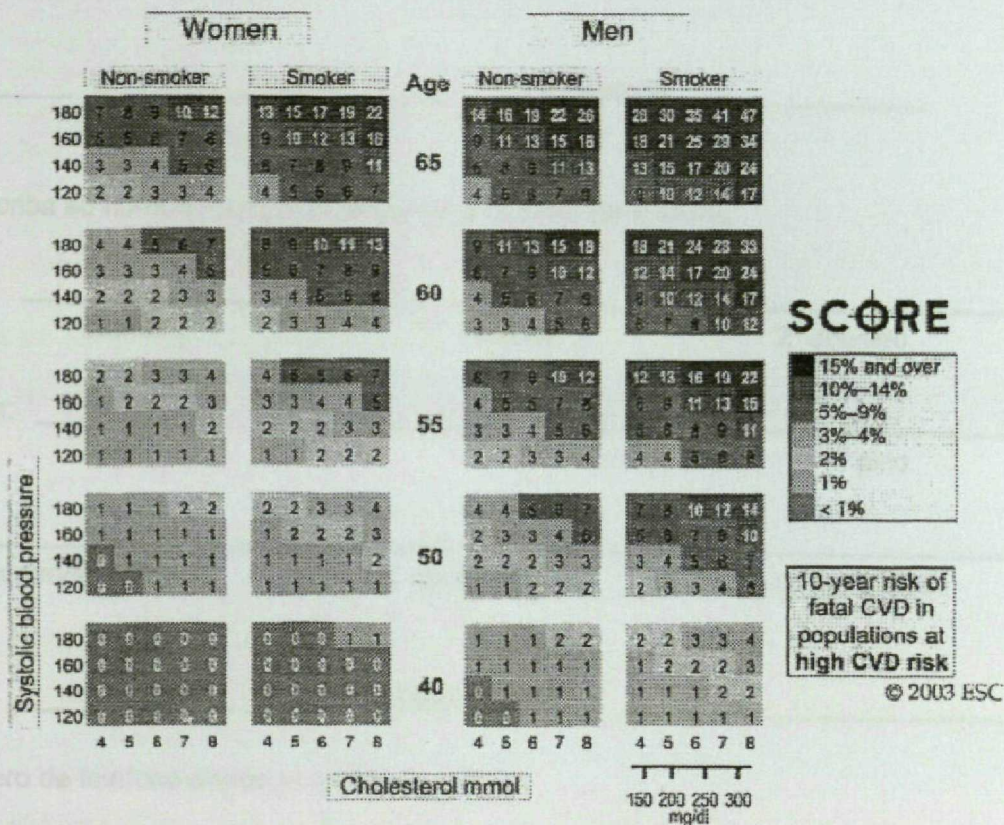


Fig. 1 Ten year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status.

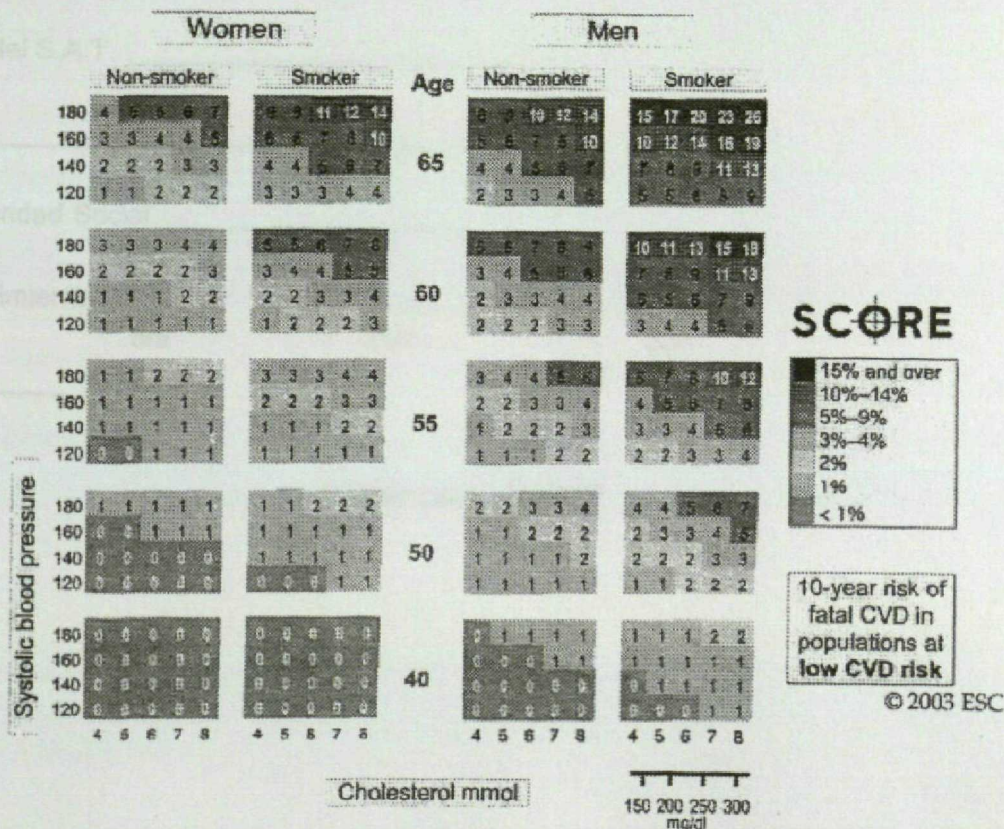


Fig. 2 Ten year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status.

Figura 5. Protocolo clínico para los afectados por el SAT

**Estudio de la situación a largo plazo de la
Cohorte del Síndrome Tóxico, Madrid, España**

Cuestionario

Fecha: _____ / _____ / _____ N° Historia: _____

1. Por favor, escriba su nombre completo, dirección y número de teléfono.

a. Nombre: _____
Nombre 1^{er} apellido 2º apellido

b. Dirección: _____
calle número piso

ciudad/localidad provincia código postal

c. Teléfono: _____ Móvil: _____

d. Otro número de teléfono dónde podamos localizarle.

Número: _____ Nombre: _____

2. N° de censo del S.A.T. _____

3. N° del DNI _____

4. N° de la Seguridad Social _____

5. Fecha de nacimiento _____
día mes año

6. Edad _____

Página para el CISAT

ANAMNESIS

15. Hábitos tóxicos

- 15.a. Tabaco ☐ Nunca ha consumido
 ☐ Consumidor esporádico
 ☐ Fumador activo

Tipo	Cigarrillos/día	Fecha de inicio
Cigarrillos rubios	_____	_____
Cigarrillos negros	_____	_____
Puros	_____	_____
Pipa	_____	_____

☐ Ex-fumador

Tipo	Cigarrillos/día	Fecha de inicio	Fecha de cese
Cigarrillos rubios	_____	_____	_____
Cigarrillos negros	_____	_____	_____
Puros	_____	_____	_____
Pipa	_____	_____	_____

- 15.b. Alcohol ☐ Nunca ha consumido
 ☐ Consumidor esporádico
 ☐ Bebedor activo

Tipo	Cantidad por semana	Fecha de inicio
Cerveza (cañas)	_____	_____
Vino (vasos)	_____	_____
Licores (copas)	_____	_____

☐ Ex-bebedor

Tipo	Cantidad por semana	Fecha de inicio	Fecha de cese
Cerveza (cañas)	_____	_____	_____
Vino (vasos)	_____	_____	_____
Licores (copas)	_____	_____	_____

- 15.c. Drogas ☐ Nunca ha consumido
 ☐ Consumidor activo

Tipo	Cantidad por semana	Fecha de inicio	Vía de administración
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

☐ Ex-consumidor

Tipo	Fecha de inicio	Fecha de cese	Vía de administración
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

16. Tratamiento actual

Fármaco	De/Co/Me/Ce	Fecha de prescripción
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

17. Alergias: (1) Sí (2) No (98) No contesta (99) Desconocido

En caso afirmativo, especificar: cierta incierta cierta incierta
____ () () _____ () ()
____ () () _____ () ()
____ () () _____ () ()

18. ANTECEDENTES FAMILIARES

	Padre	Madre	Hermano 1	Hermano 2	Hermano 3	Otros
a. Hipertensión	_____	_____	_____	_____	_____	_____
b. Diabetes Mellitus	_____	_____	_____	_____	_____	_____
c. Dislipemia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
d. Cardiopatía Isquémica	_____	_____	_____	_____	_____	_____
e. Cáncer	_____	_____	_____	_____	_____	_____
f. Otras	_____	_____	_____	_____	_____	_____

19. ¿Tiene usted hijos?

(1) Sí (2) No (98) No contesta (99) Desconocido

Hijos nacidos vivos:

	Nombre y Apellidos	Sexo M/F	Fecha nacimiento	Estado vital, vivo/muerto (Si fallecido: causa del exitus)
19.a.	_____	_____	_____	_____
19.b.	_____	_____	_____	_____
19.c.	_____	_____	_____	_____
19.d.	_____	_____	_____	_____
19.e.	_____	_____	_____	_____

Las siguientes preguntas son sólo para mujeres.

20. Edad menarquia _____

21. ¿ha tenido algún aborto?

(1) Sí. Número y año (s) _____
(2) No
(98) No contesta
(99) Desconocido

22. ¿Ha alcanzado la menopausia?

(1) Sí. Edad _____
(2) No
(98) No contesta
(99) Desconocido

23. ¿Está tomando algún tipo de anticonceptivos o los ha tomado en los últimos 3 meses?

(1) Sí.
(2) No
(98) No contesta
(99) Desconocido

24. ¿Ha tenido alguna vez ciclos menstruales muy irregulares?

(1) Sí. Descripción _____
(2) No
(98) No contesta
(99) Desconocido

Figura 6. Base de datos de pacientes SAT. Interfaz de usuario

SAS

Ir a... Ayuda Salir

Datos Gen ANAMNESIS. Diagnósticos

Hospital: Carlos III Nº historia clínica: 0217412

¿Está el paciente afectado por el S.A.T.?: Si

¿Ha tenido intervenciones quirúrgicas o fracturas?: Desconocido

DIAGNÓSTICOS:

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA	No
HIPERTENSIÓN	No
DIABETES MELLITUS	No
DISLIPEMIA	No
CARDIOPATÍA	No
ACVA	No
OTROS diagnósticos	No

Modificar Anterior Siguiente

No hay diagnósticos registrados.

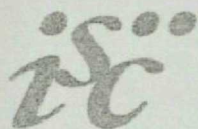
Inicio Explorand... Microsoft... CITACION... 11:21

Además de estos beneficios individuales, el estudio nos aportará un mejor conocimiento de la situación clínica general de las personas que padecen SAT, lo que redundará también en beneficio del resto de las personas que padecen esta enfermedad.

Costes o Compensaciones. Todas las pruebas complementarias que se le realicen como el examen clínico son totalmente gratuitas. Por otro lado, no se le abonará cantidad alguna por participar en este estudio.

Participación voluntaria. La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Su participación en él no conlleva ningún riesgo para usted. Si decide no participar la única consecuencia será que no estaremos en disposición de proporcionarle información sobre la revisión completa y las pruebas médicas que lo precisemos.

Derecho a rechazar o a renunciar. Vd. está en su derecho a negarse a participar en algunas de las pruebas del estudio o en la totalidad de las mismas, pudiendo dejar de participar en el estudio en cualquier momento. Su participación es completamente voluntaria. Si no desea participar en este estudio no será incluido en él.



Instituto
de Salud
Carlos III

Unidad de Investigación
sobre el Síndrome del
Aceite Tóxico

Figura 7

Consentimiento Informado para la participación en la investigación del estudio "Seguimiento de la cohorte del SAT"

Estimado Sr./Sra.:

Objeto de la Investigación. La Unidad de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (UISAT) está llevando a cabo un estudio de los efectos que a largo plazo se han producido en los pacientes diagnosticados de Síndrome del Aceite Tóxico (SAT). Por este motivo solicitamos su colaboración a fin de ampliar nuestros conocimientos sobre las personas que padecen SAT.

Beneficios derivados de su participación en este estudio. En este estudio se le realizará una revisión clínica completa, así como unas pruebas complementarias y de laboratorio por lo que podremos informarle de su situación clínica actual. La revisión clínica y las pruebas complementarias nos permitirán detectar si padece complicaciones de salud a largo plazo, que tengan que ver con el SAT. En cualquier caso usted recibirá un informe escrito con los resultados de la exploración clínica y de las pruebas realizadas.

Además de estos beneficios individuales, el estudio nos aportará un mejor conocimiento de la situación clínica general de las personas que padecen SAT, lo que redundará también en beneficio del resto de las personas que padecen esta enfermedad.

Costes o Compensaciones. Tanto las pruebas complementarias que se le realicen como el examen clínico son totalmente gratuitas. Por otro lado, no se le abonará cantidad alguna por participar en este estudio.

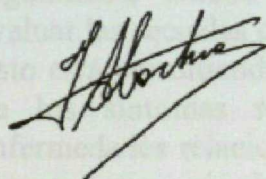
Participación voluntaria. La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Su participación en él no conllevaría ningún riesgo para usted. Si decide no participar la única consecuencia será que no estaremos en disposición de proporcionarle información sobre la revisión completa y las pruebas médicas que le ofrecemos.

Derecho a rehusar o a renunciar. Vd. está en su derecho a negarse a participar en algunas de las pruebas del estudio o en la totalidad de las mismas, pudiendo dejar de participar en el estudio en cualquier momento. Su participación es completamente voluntaria. Si no desea participar en este estudio no será incluido en él.

Confidencialidad. Tanto la información que usted nos facilite como los resultados del examen clínico y de las pruebas de laboratorio serán tratadas de forma confidencial y los resultados individuales serán solamente comentados con usted. Se le enviará un informe individual por escrito. Si se decidiera publicar los resultados del estudio, en estas publicaciones no figurarán informes individuales ni los nombres de los participantes para garantizar la confidencialidad. Los resultados que se publicaran darían una información global.

Personas de contacto. Si tiene alguna duda sobre este estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. D. Ignacio Abaitua, Jefe de Servicio Estudios Epidemiológicos, Teléfono 91-822-20-36 para cualquier tema relacionado con la investigación o problemas que pudieran derivarse del estudio, o bien con la Srta. D^a Concepción Martín Arribas, Teléfono 91-822-20-32 para cualquier consulta relacionada con sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Gracias por participar en este estudio.



Firma del investigador
Dr. Ignacio Abaitua

Fecha : ____/____/____/

Tras la lectura de este impreso de consentimiento estoy de acuerdo en participar en este estudio

Por favor cumplimente los siguientes datos:

Nombre _____

1^{er} Apellido _____

2^o Apellido _____

DNI _____

Firma del participante _____ Fecha : ____/____/____/

Figura 8

**Consentimiento Informado para la participación en el registro de
imágenes o sonido**

Estimado Sr/Sra.

Objeto del consentimiento

La Unidad de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (UISAT) del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) está llevando a cabo, desde 1997, el seguimiento clínico de pacientes con el Síndrome del Aceite Tóxico (SAT), para evaluar las secuelas crónicas de esta enfermedad.

Esto está permitiendo a los investigadores clínicos del UISAT el conocer la evolución de los síntomas referidos por los pacientes y diagnosticar incluso auténticas enfermedades relacionadas con el SAT. Gracias a este conocimiento, podemos detectar antes y tratar mejor las secuelas o enfermedades relacionadas con el SAT.

Con el objeto de informar a los pacientes, a los profesionales sanitarios y a la comunidad científica en su conjunto, sobre la evolución clínica a largo plazo del SAT y para su difusión y/o publicación, es deseable acompañar algunos resultados de los estudios de imágenes o grabaciones ilustrativas de las secuelas que presentan los pacientes.

Por este motivo, le pedimos que conscientemente, decida colaborar en la realización de grabaciones de imagen y/o sonido de su persona, para su difusión y publicación.

Confidencialidad y garantía de anonimato

Queremos desarrollar esta actividad con el máximo respeto de los derechos individuales, según los postulados aceptados internacionalmente por las Naciones Unidas y la Comisión Europea (Acta de Helsinki de 1964 y Convenio de Oviedo de 1997).

Por ello, se garantizará el anonimato en las imágenes que sean publicadas, no figurando el nombre de los participantes y apareciendo veladas las zonas faciales más reconocibles, como pueden ser los ojos.

Además, le haremos llegar copia de las imágenes previas a su publicación, para que proponga modificaciones que mejoren el anonimato o para que censure aquellas que prefiera no sean difundidas.

Participación voluntaria y Derecho a rehusar o renunciar

La participación es totalmente voluntaria.

Podrá rehusar, en cualquier momento, la difusión de las imágenes o grabaciones, poniéndose en contacto con el jefe de Servicio en el tfono 91-8222036. le garantizaremos la destrucción definitiva de las imágenes, previa firma de un documento de renuncia.

Personas de contacto

Si tiene alguna duda sobre este consentimiento, por favor póngase en contacto con la Dra. García de Aguinaga, médico investigador de la UISAT en el tfono 91-4532522 o con el Dr. Ignacio Abaitua, jefe del Servicio en el tfono 91-8222036.

Gracias por su participación

Firma de médico investigador
Dra. García de Aguinaga

Firma del Jefe del Servicio UISAT
Dr. Ignacio Abaitua

Tras la lectura de este impreso de consentimiento,
Estoy de acuerdo en participar en el registro de imágenes o sonido

Nombre _____
Primer apellido _____
Segundo apellido _____
DNI _____

Fecha _____

Firma del participante

Provincias de residencia de los afectados por el SAT en el año 1981



Figura 10

Lugar de residencia actual de los afectados por el SAT

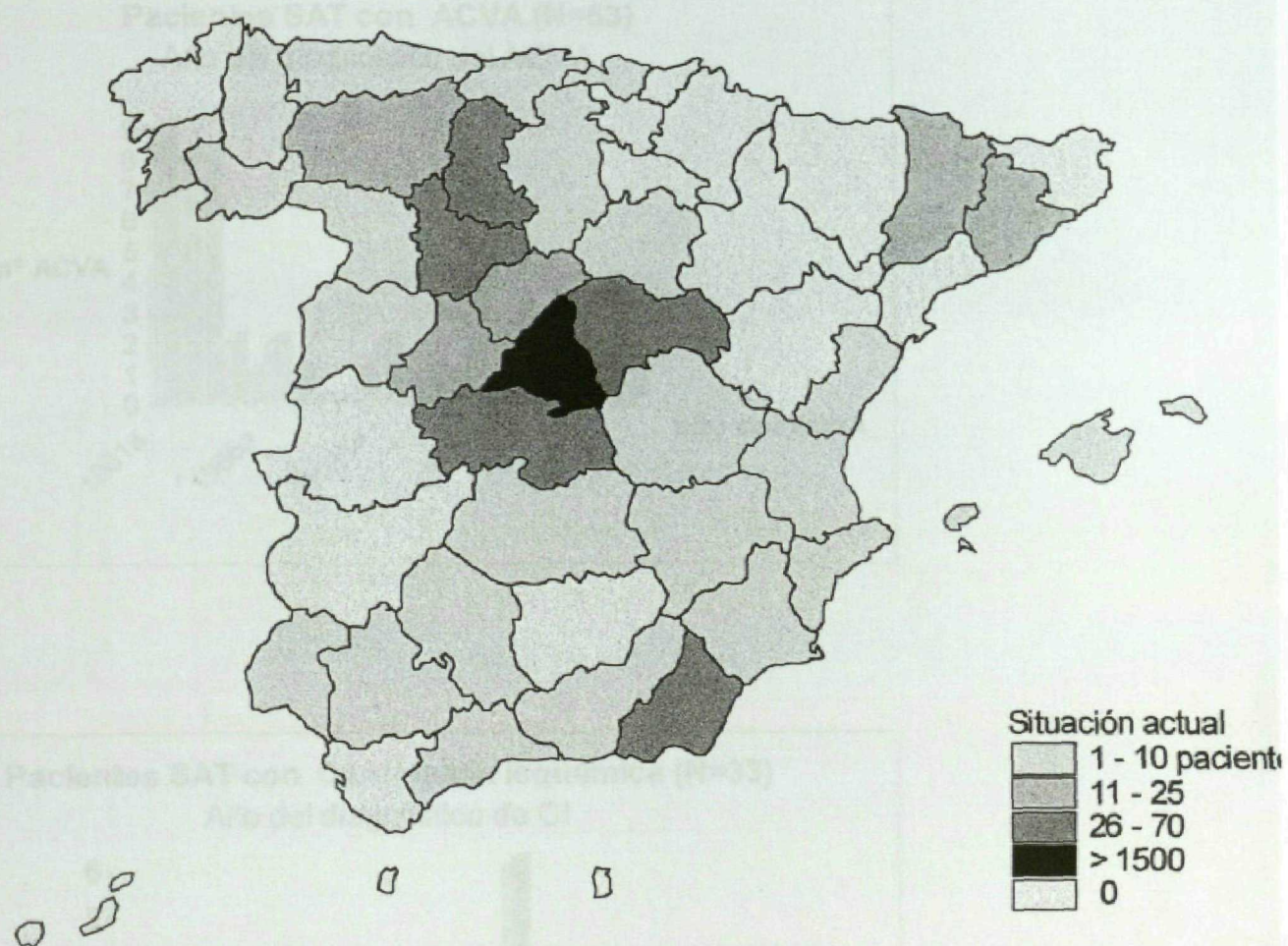


Figura 11. Fecha de los Eventos Cardiovasculares en afectados SAT

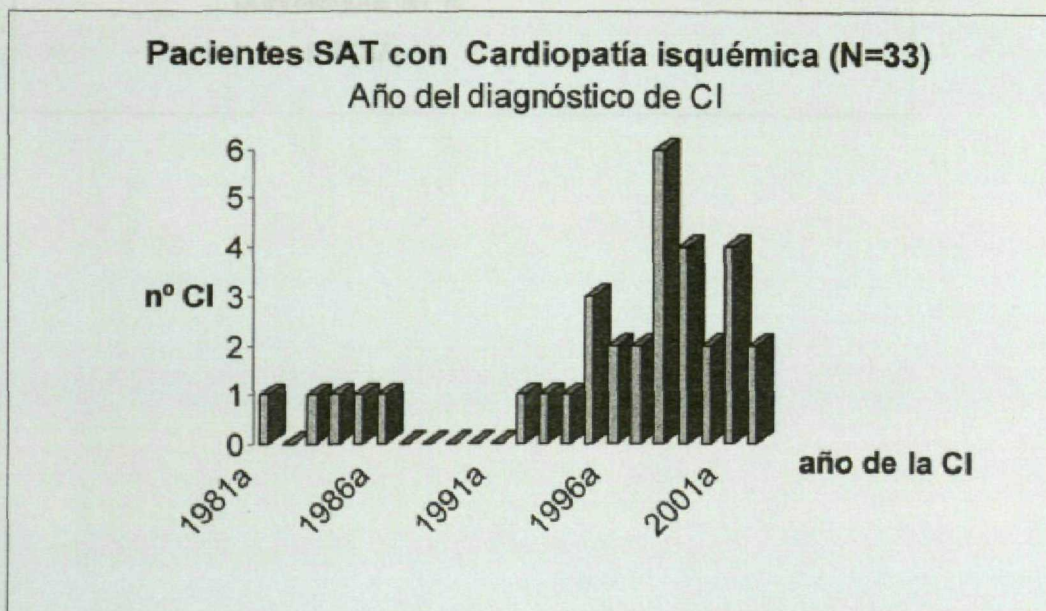
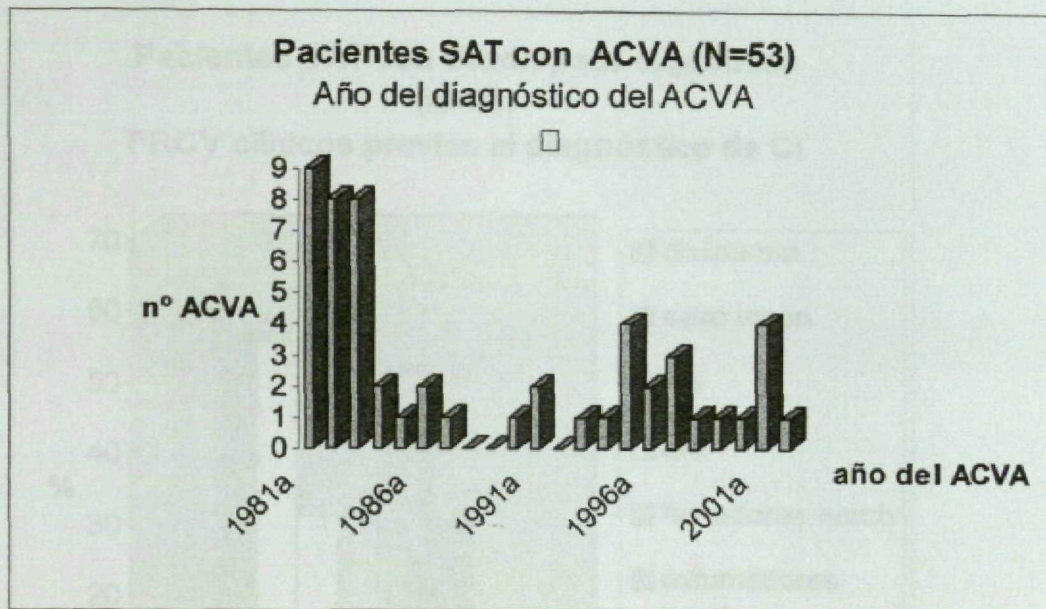


Figura 12. FRCV previos a la Cardiopatía isquémica en afectados SAT

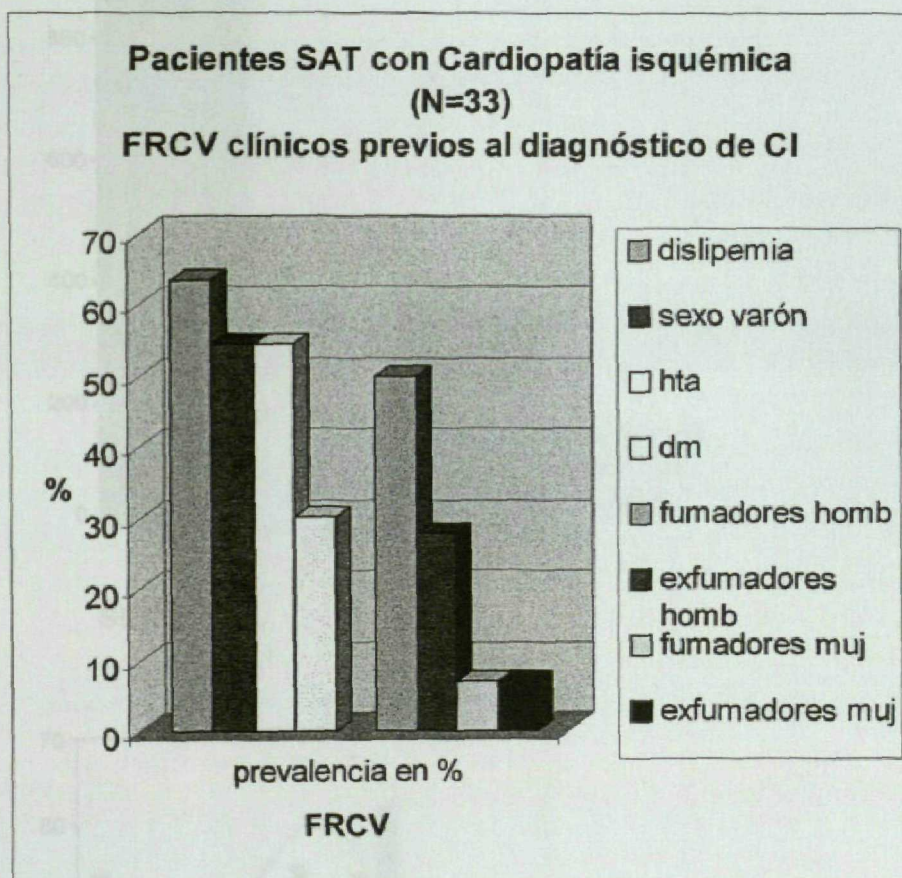
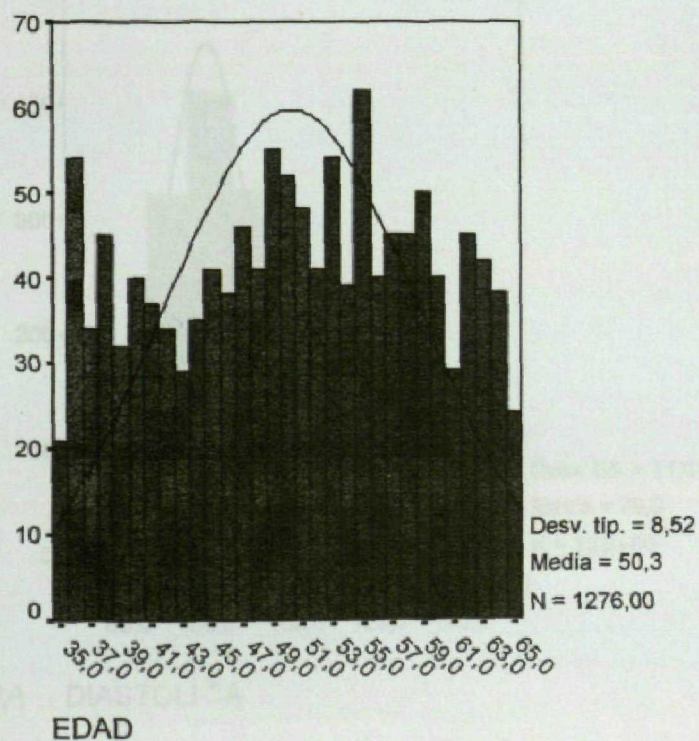
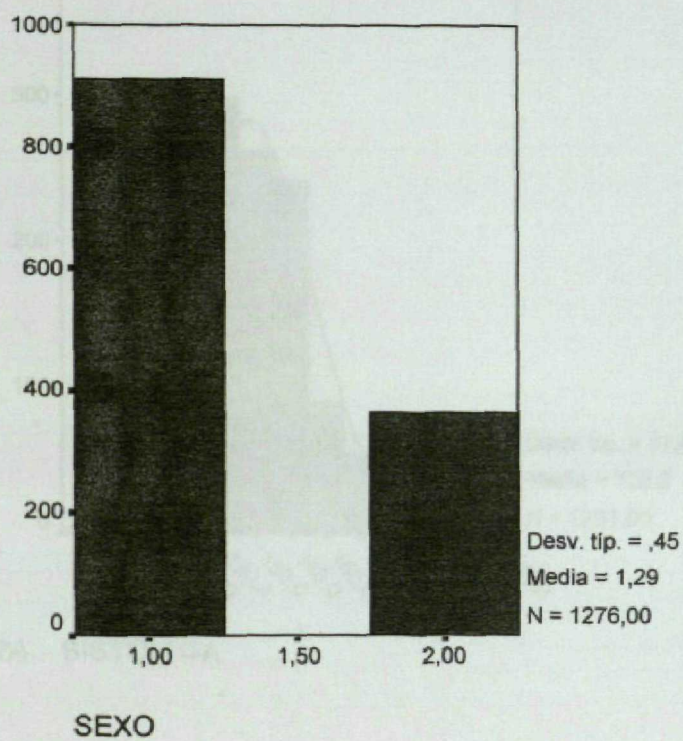
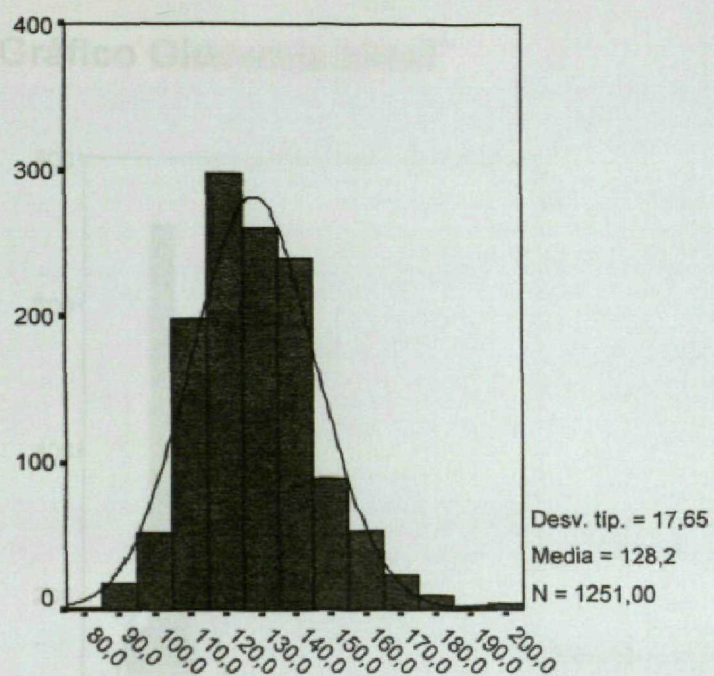
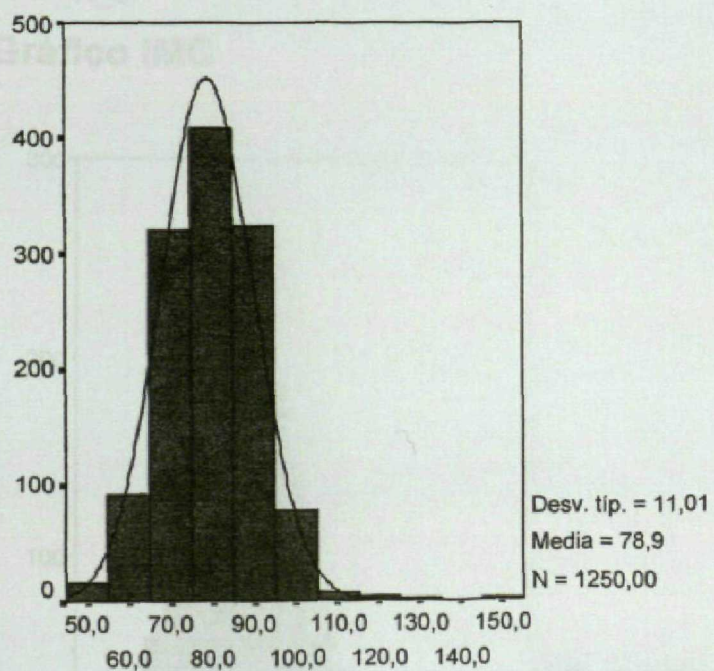


Figura 13. Edad y sexo de la cohorte SAT del estudio





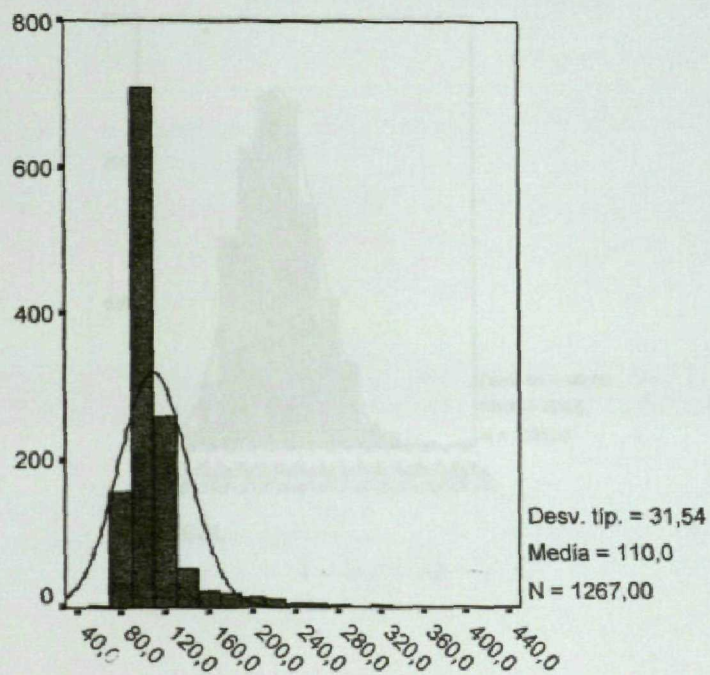
PA SISTOLICA



PA DIASTOLICA

Figura 13 (continuación). ECal, sexo y TBN V de la encuesta S-AT del estado

Gráfico Glucemia basal



A_B

Gráfico IMC

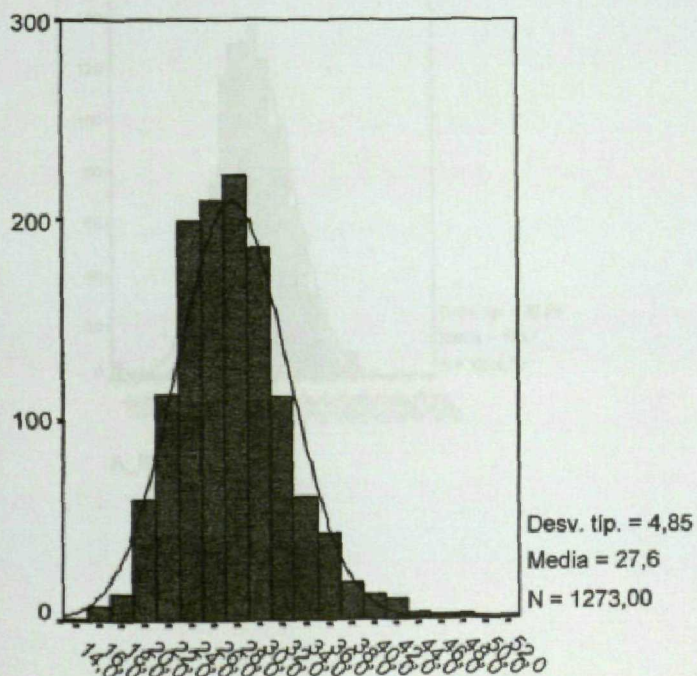
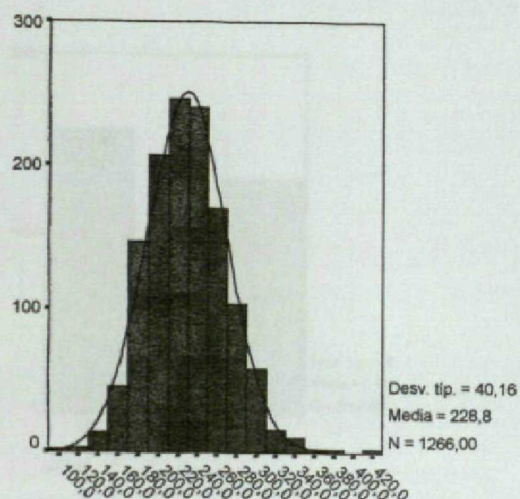
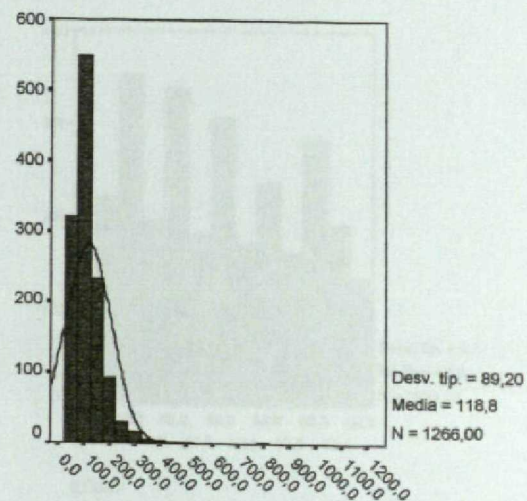


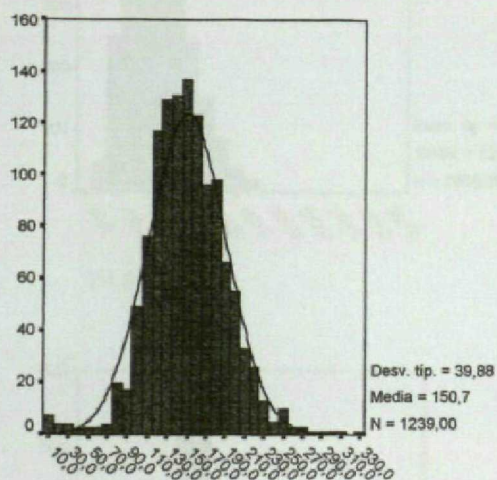
Figura 13 (continuación). Edad, sexo y FRCV de la cohorte SAT del estudio



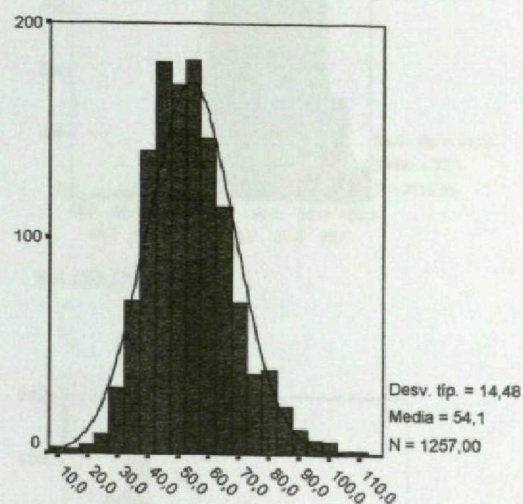
A_BCOL



A_BTRI



A_BDL



A_BHDL

Figura 14. Edad, sexo y FRCV de la población general del estudio

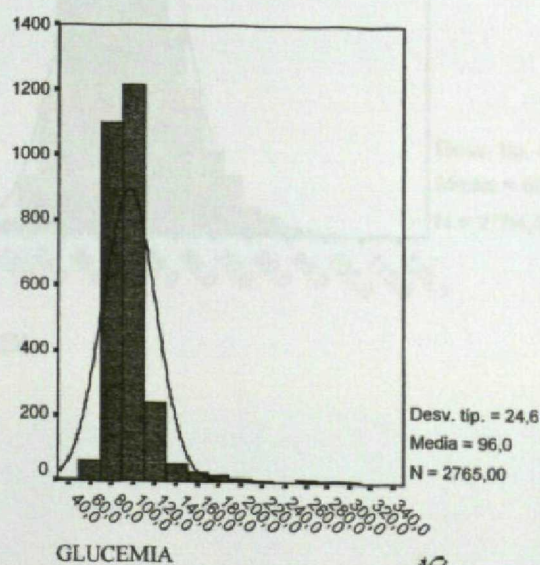
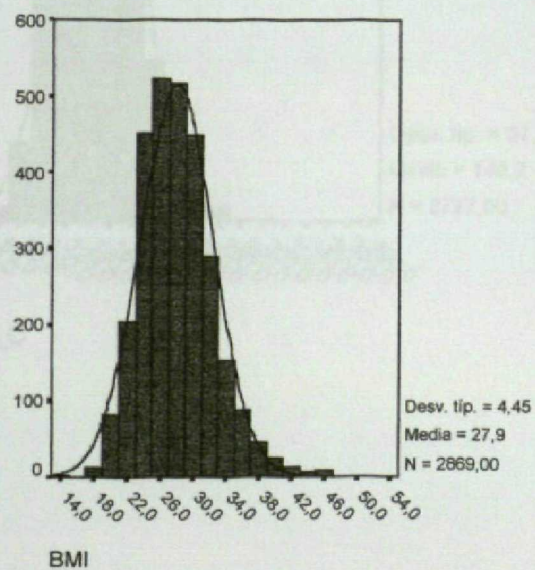
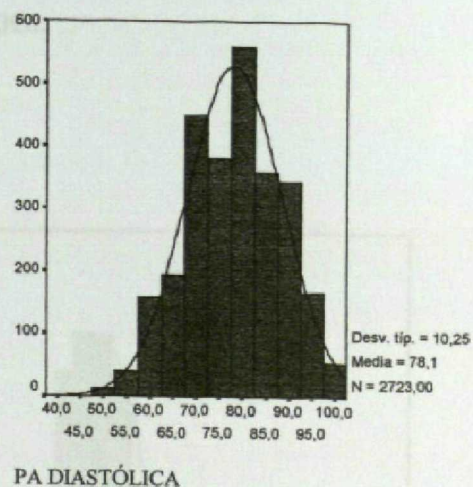
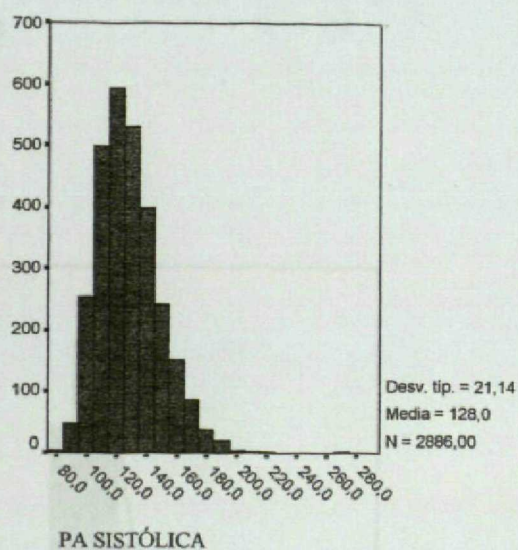
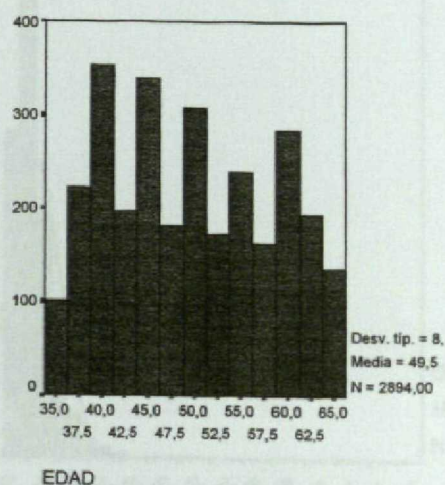
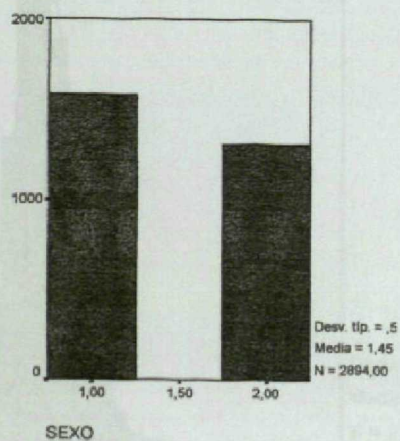
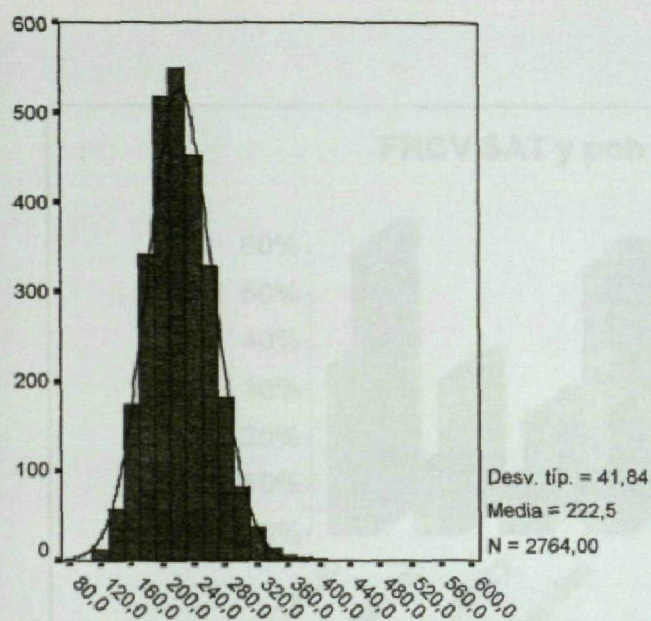
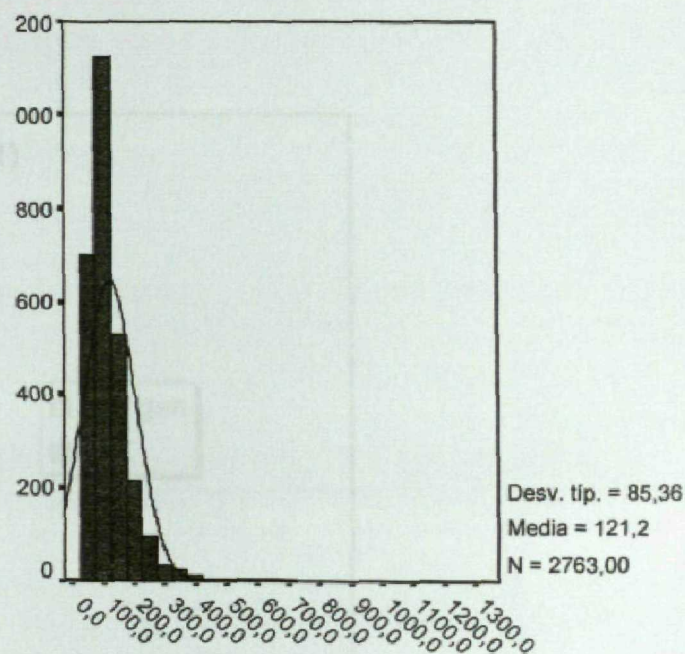


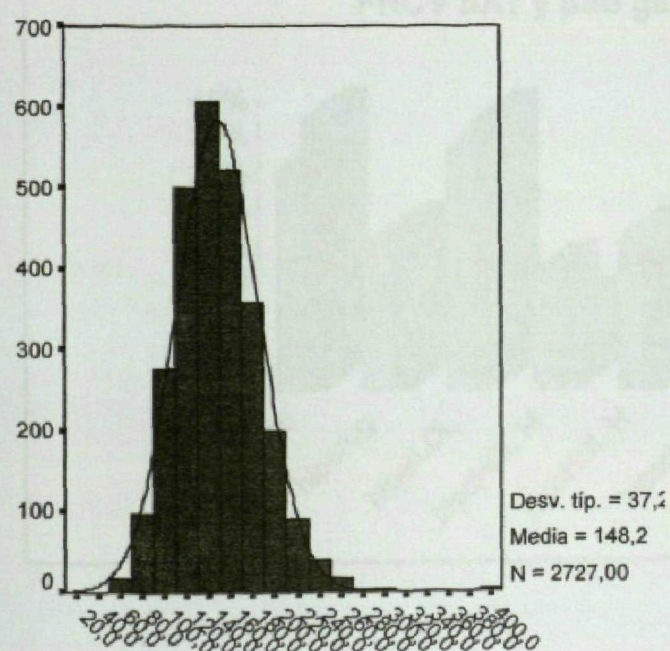
Figura 15. FRCV, colesterol SAT y población general



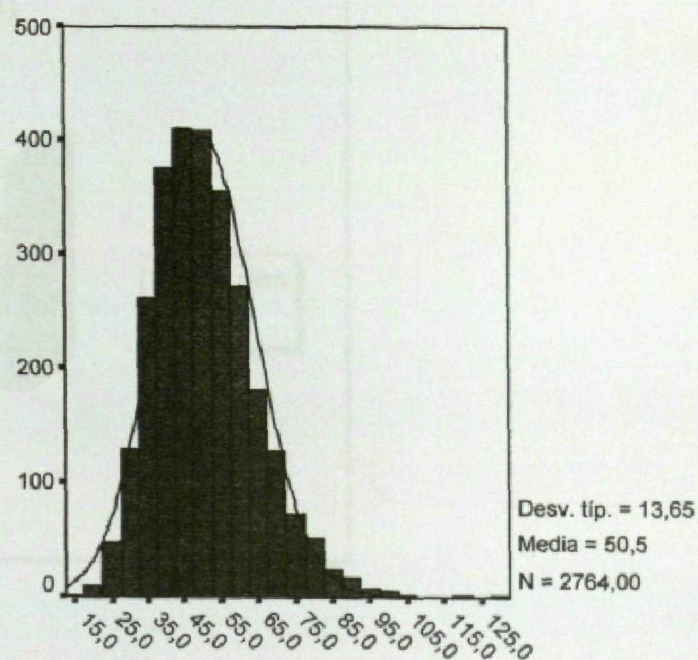
COLES



TRIGL



LDL_C



HDL

Figura 15. FRCV: cohorte SAT y población general

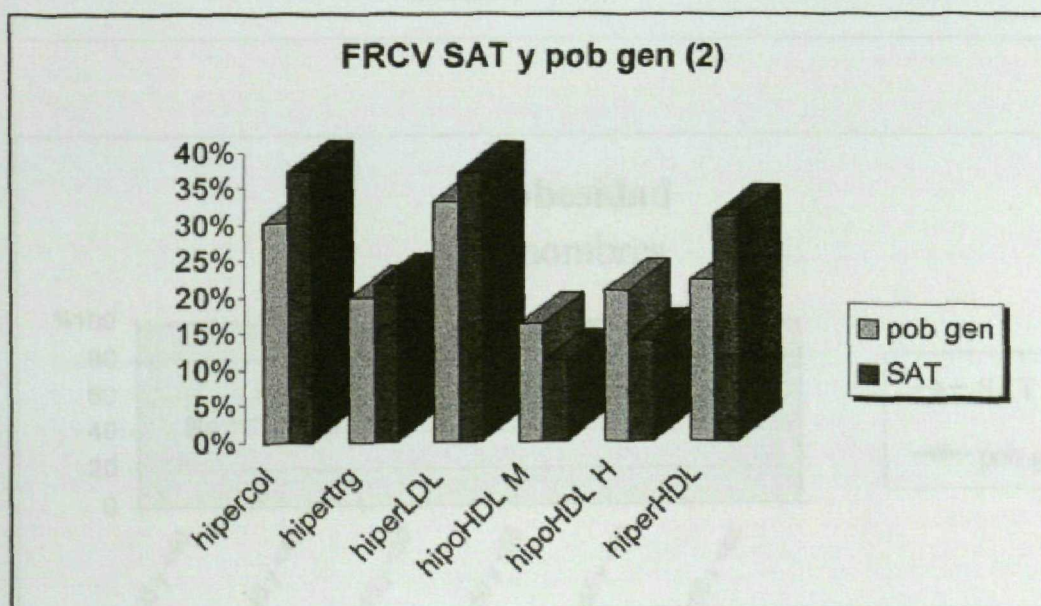
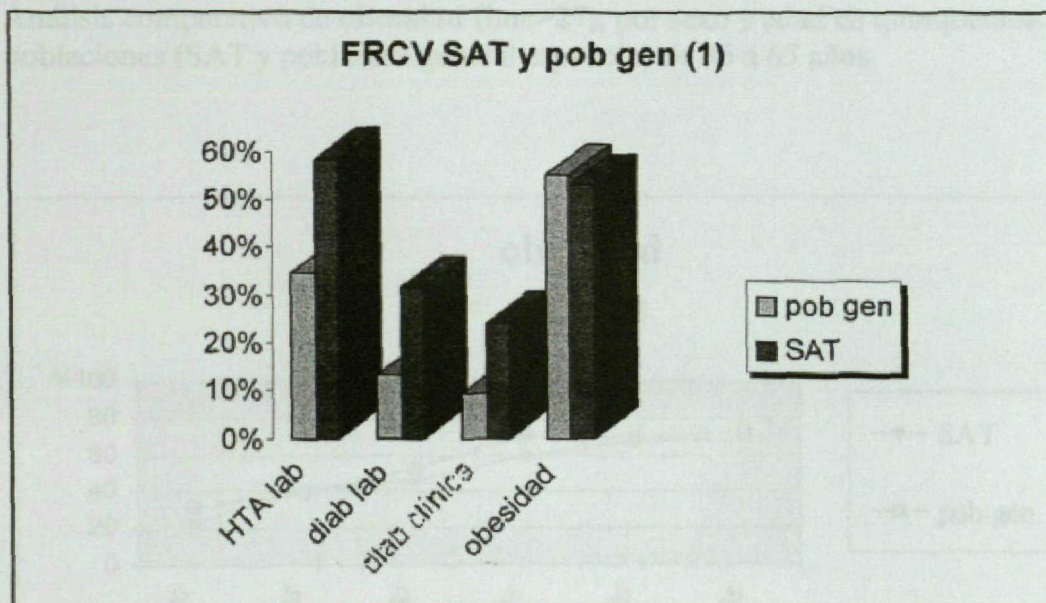


Figura 16. FRCV: cohorte SAT y población general por sexos y quinquenios

Figura 16-1

Análisis comparativo de **obesidad ($imc > 27$)**, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

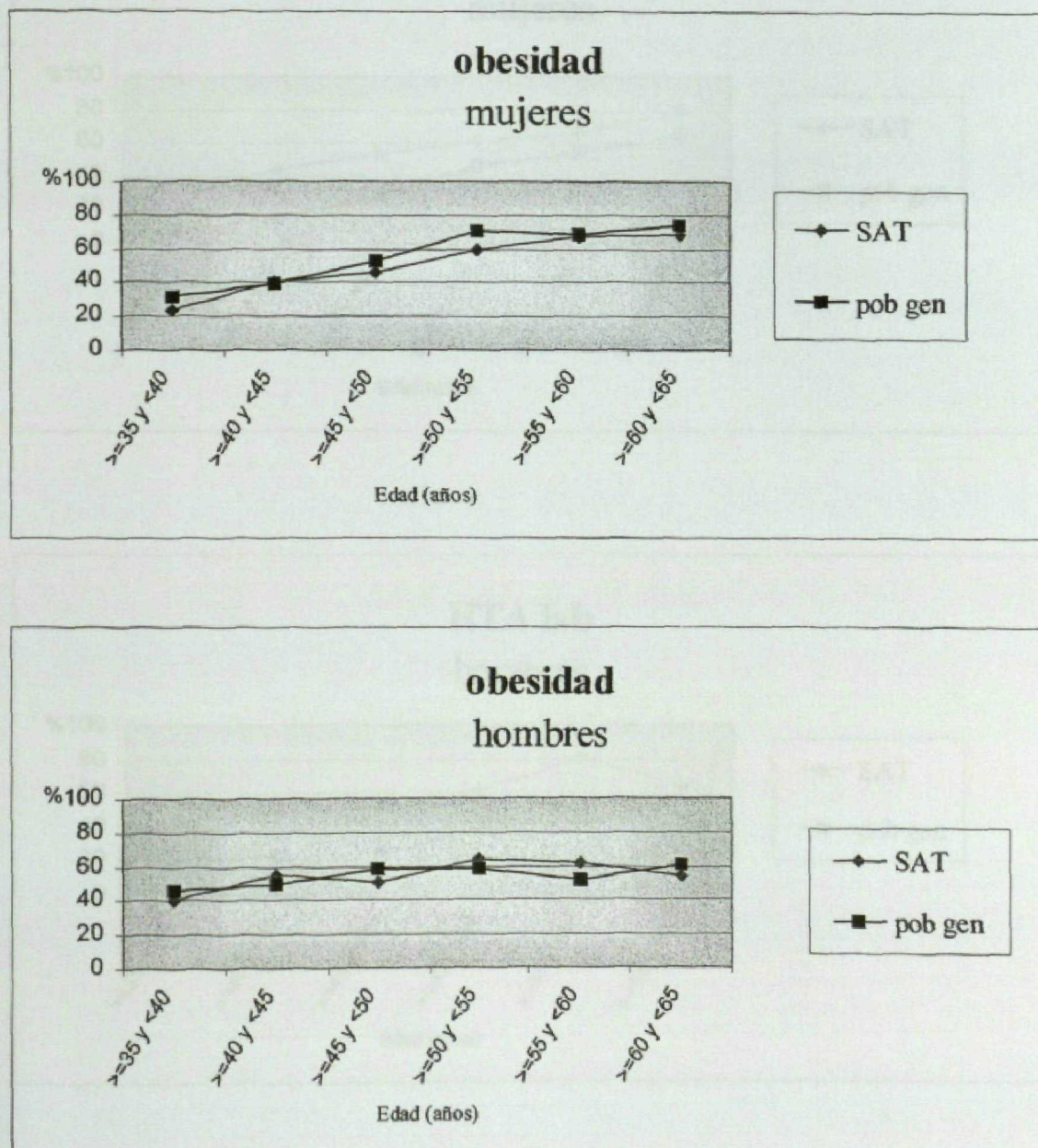


Figura 16-2

Análisis comparativo de HTA de laboratorio, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

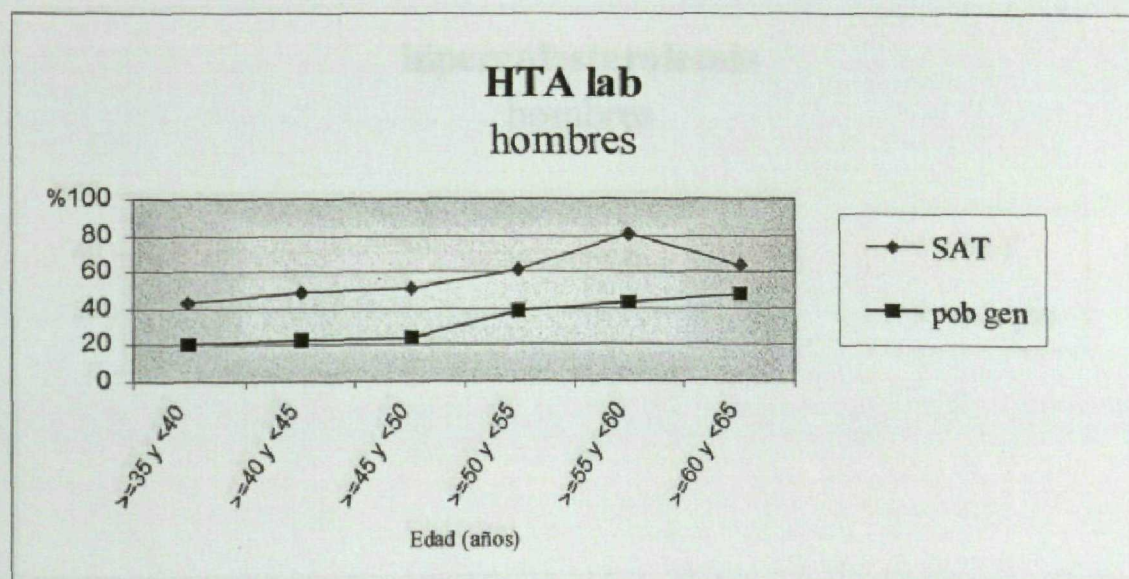
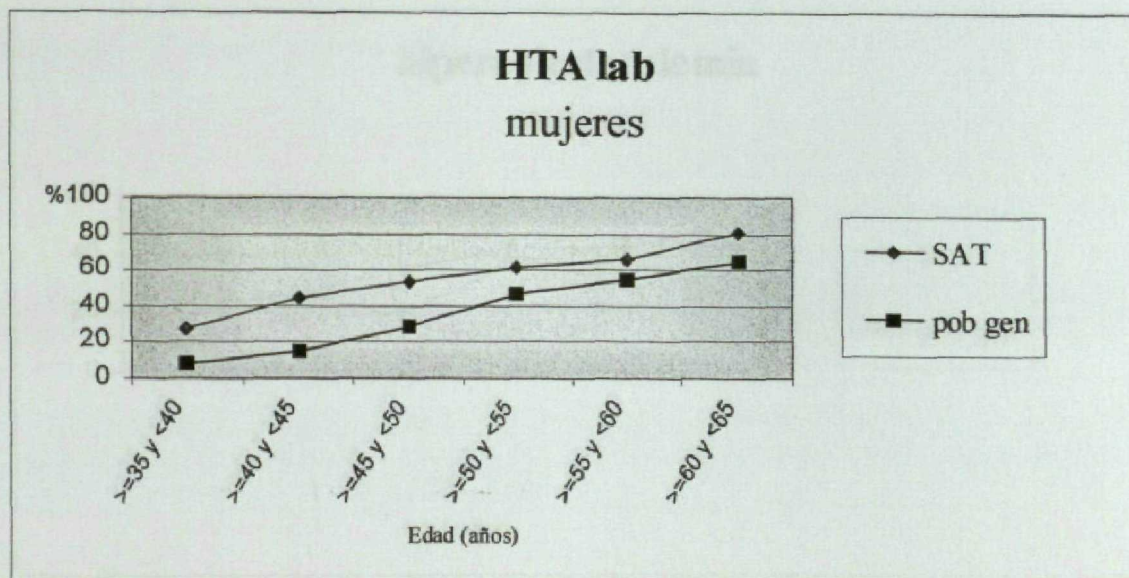


Figura 16-3

Análisis comparativo de Hipercolesterolemia total, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

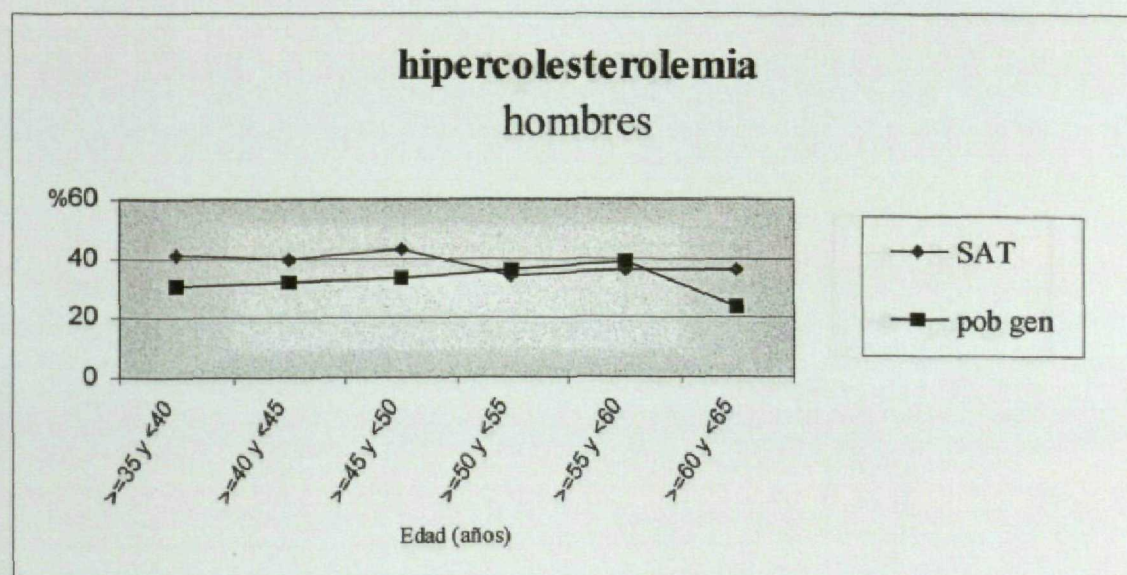
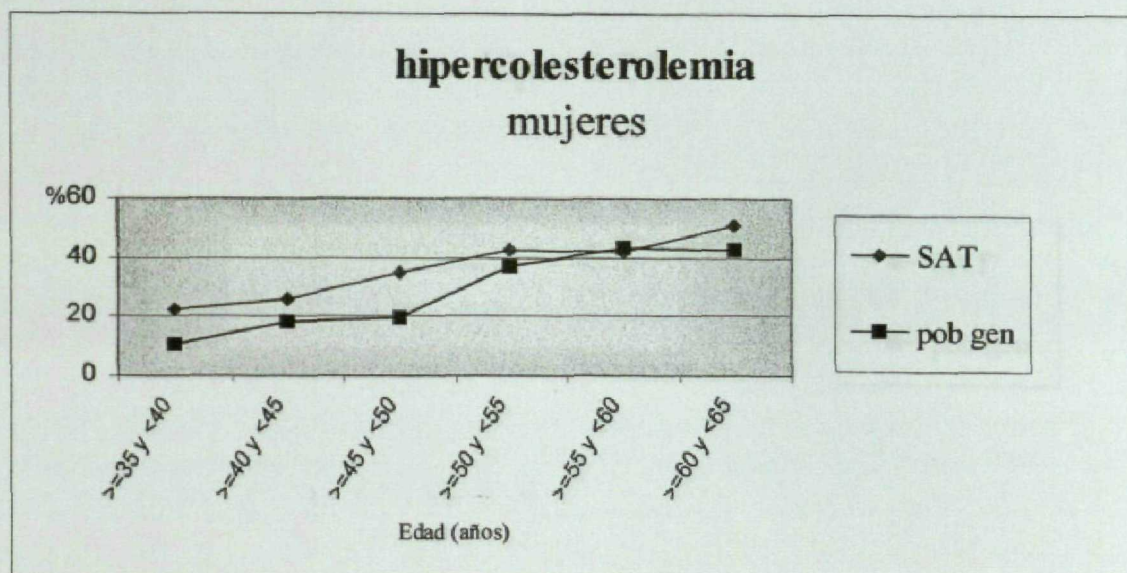


Figura 16-3 (continuación)

Análisis comparativo de **Hiper LDL colesterolemia**, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

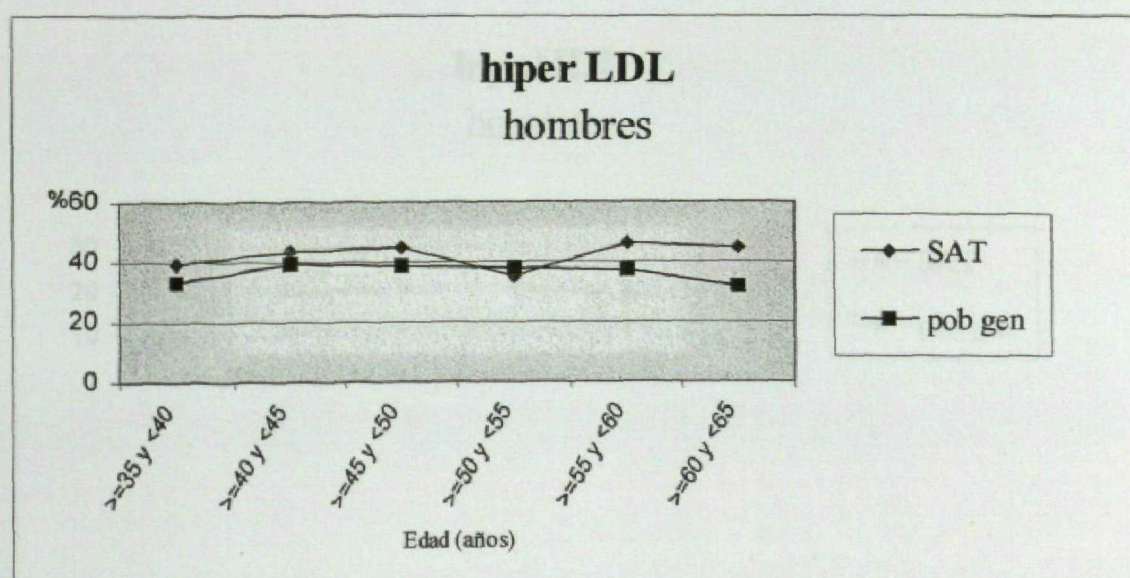
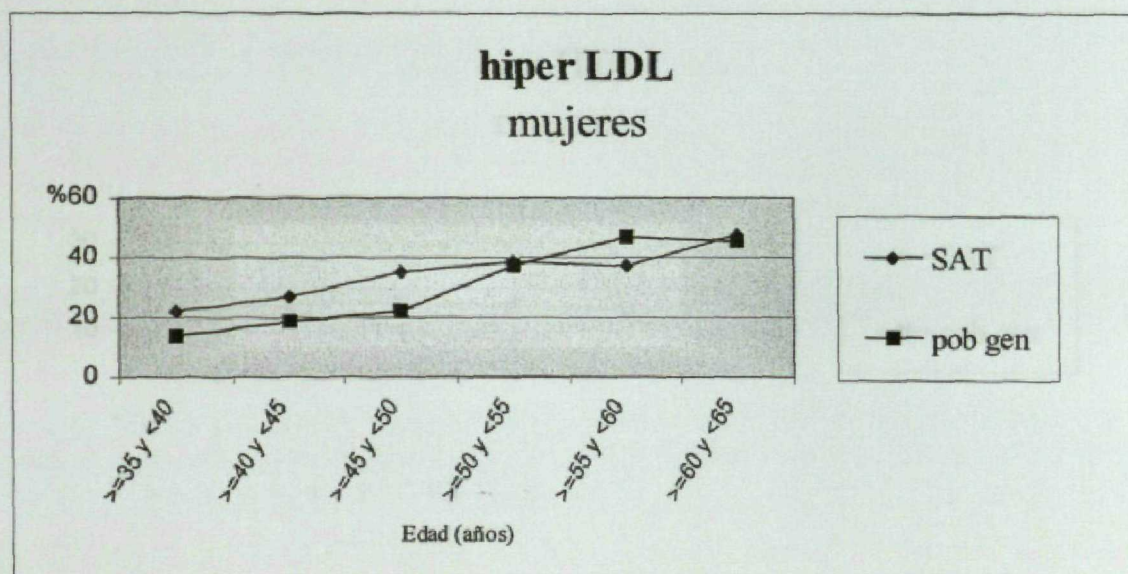


Figura 16-4

Análisis comparativo de **Hipo HDL colesterolemia**, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

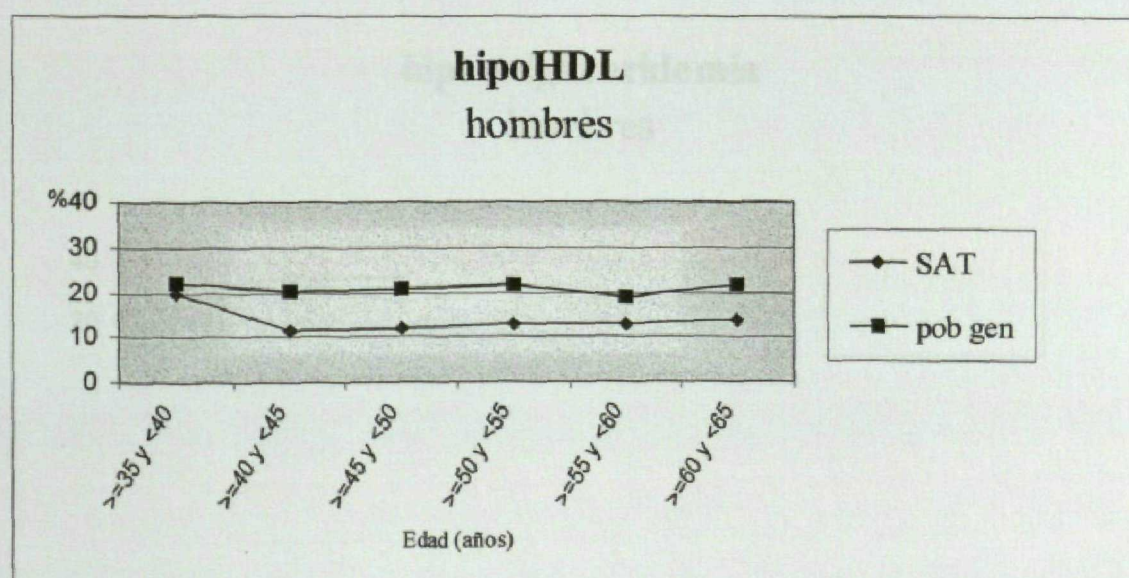
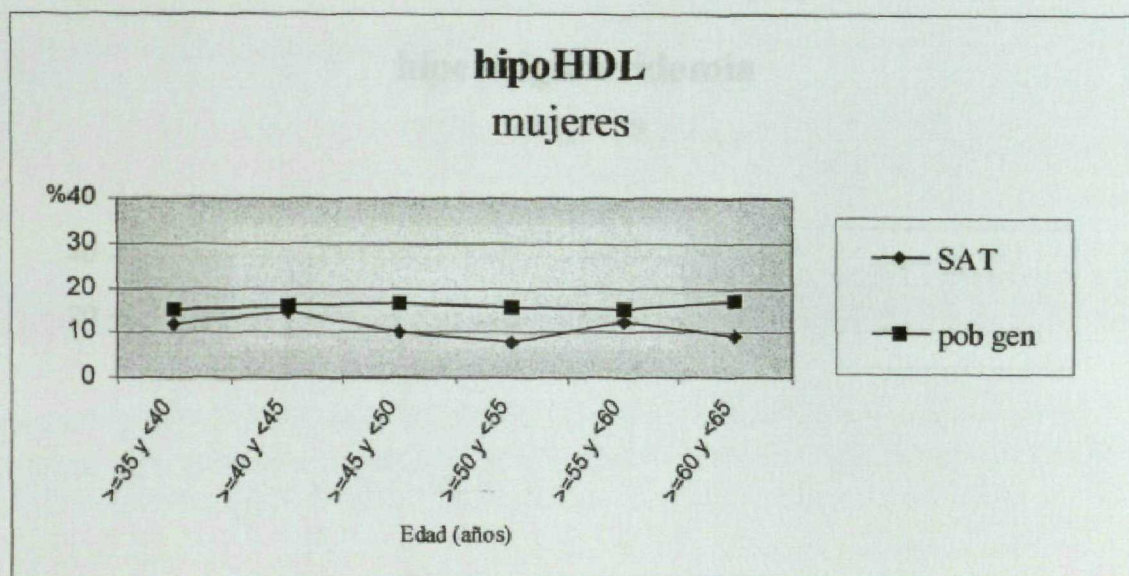


Figura 16-5

Análisis comparativo de **Hipertrigliceridemia**, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

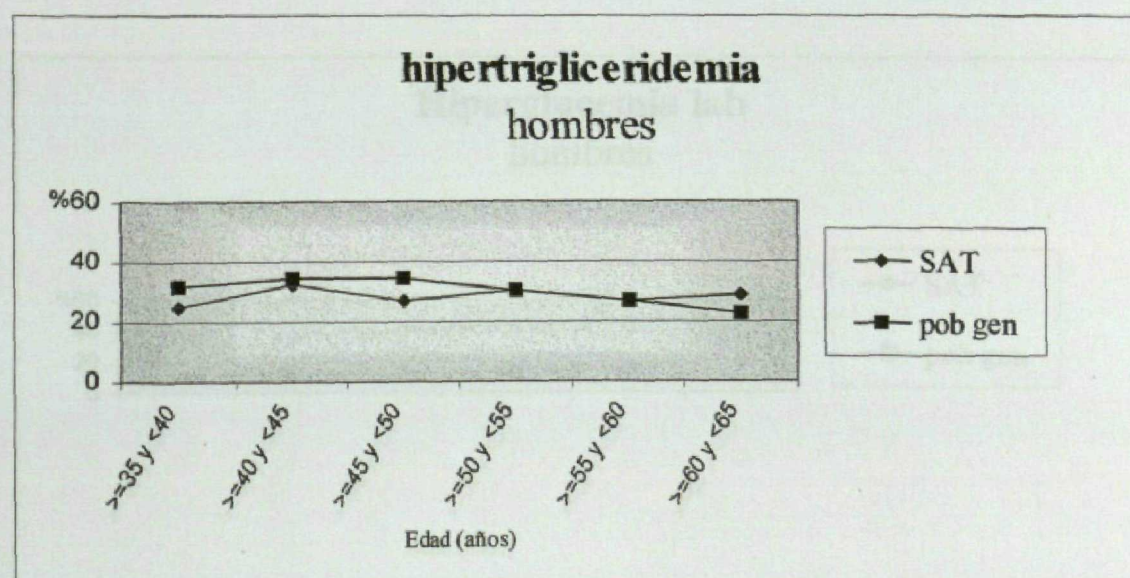
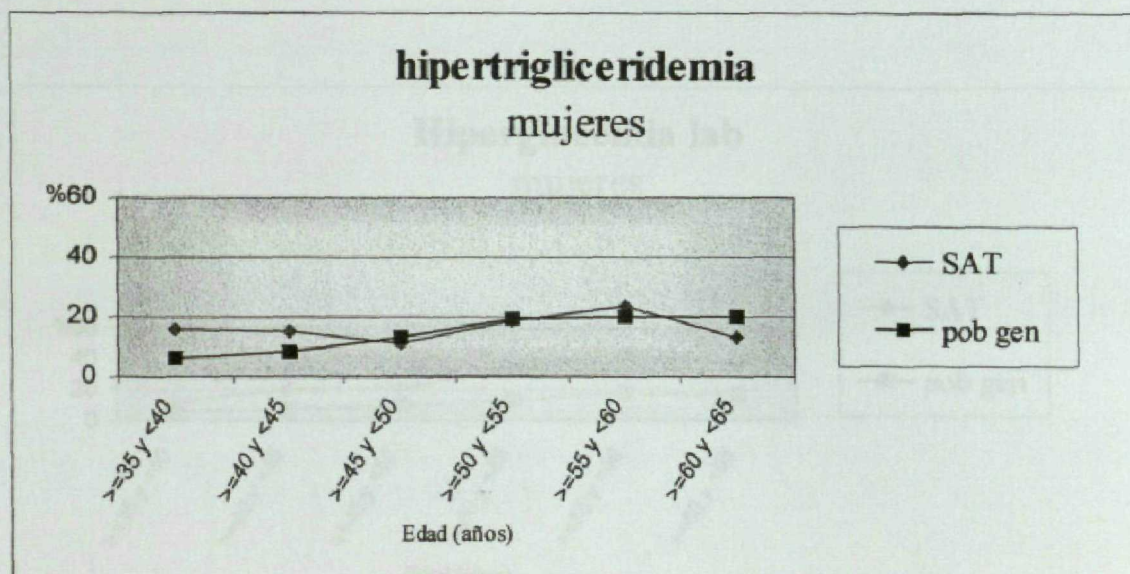


Figura 16-6

Análisis comparativo de **Hiperglucemia de laboratorio (glucemia $\geq 110\text{mg/dl}$)**, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

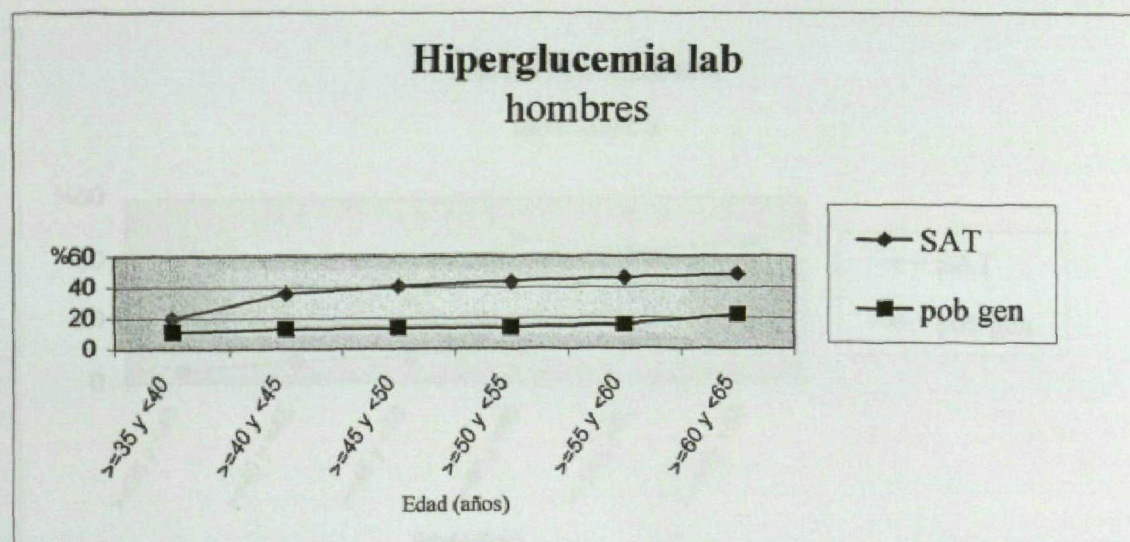
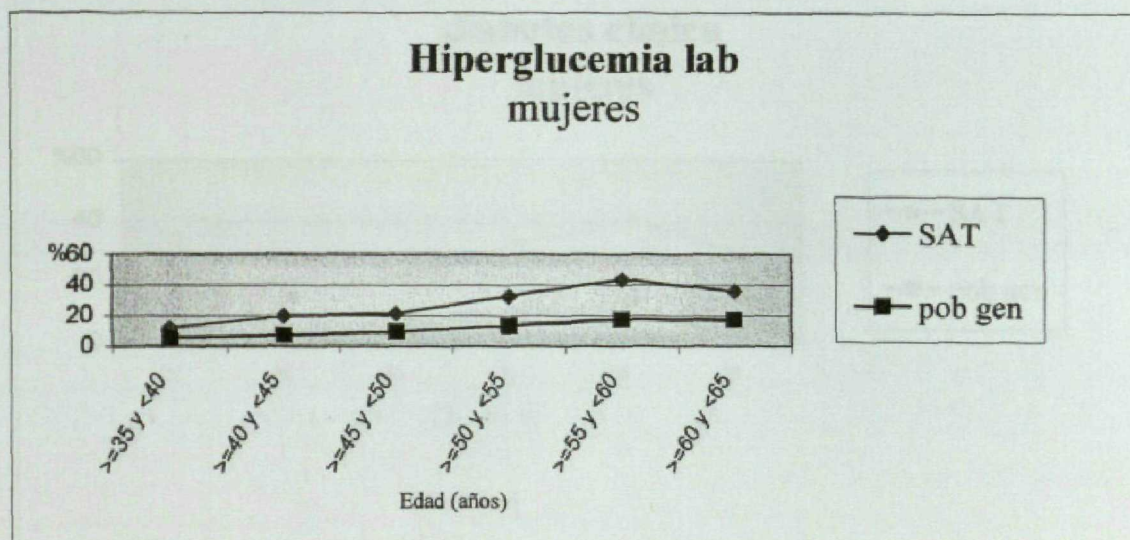


Figura 16-6.(continuación)

Análisis comparativo de **Hiperglucemia clínica (GBAA, intolerancia hidrocarbonada y diabetes)**, por sexo y edad en quinquenios, en ambas poblaciones (SAT y población general española) de 35 a 65 años.

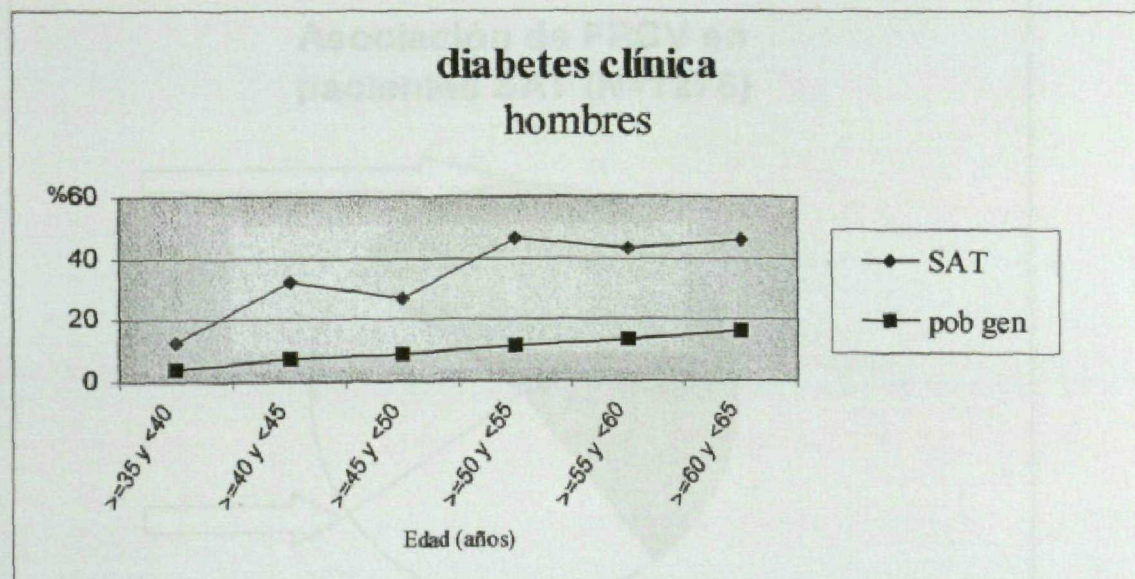
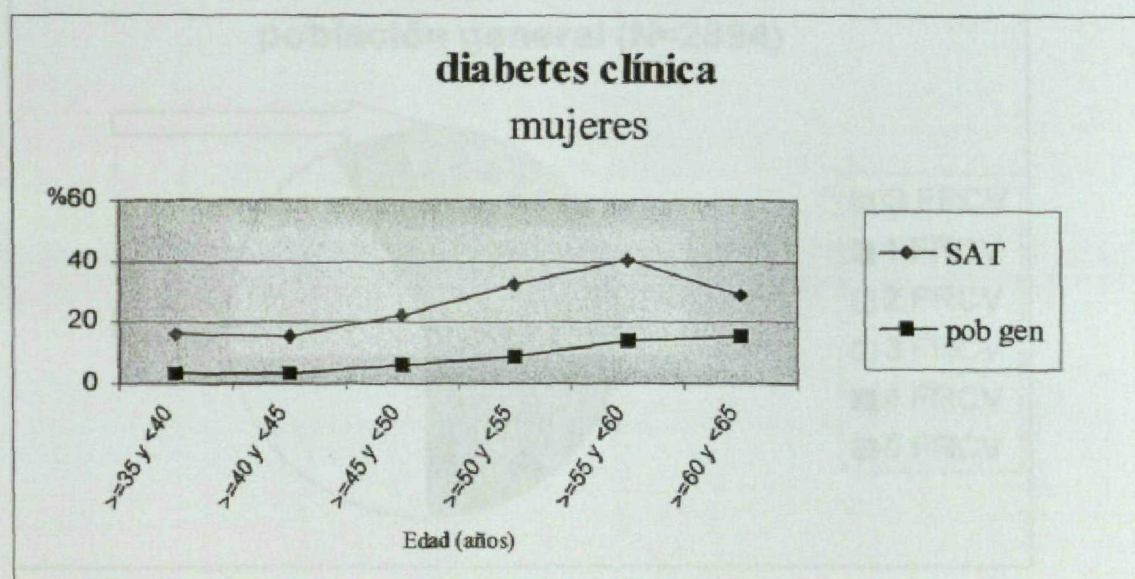


Figura 17. Asociación de FRCV y Síndrome metabólico

Análisis comparativo entre ambas poblaciones (población general española y SAT)

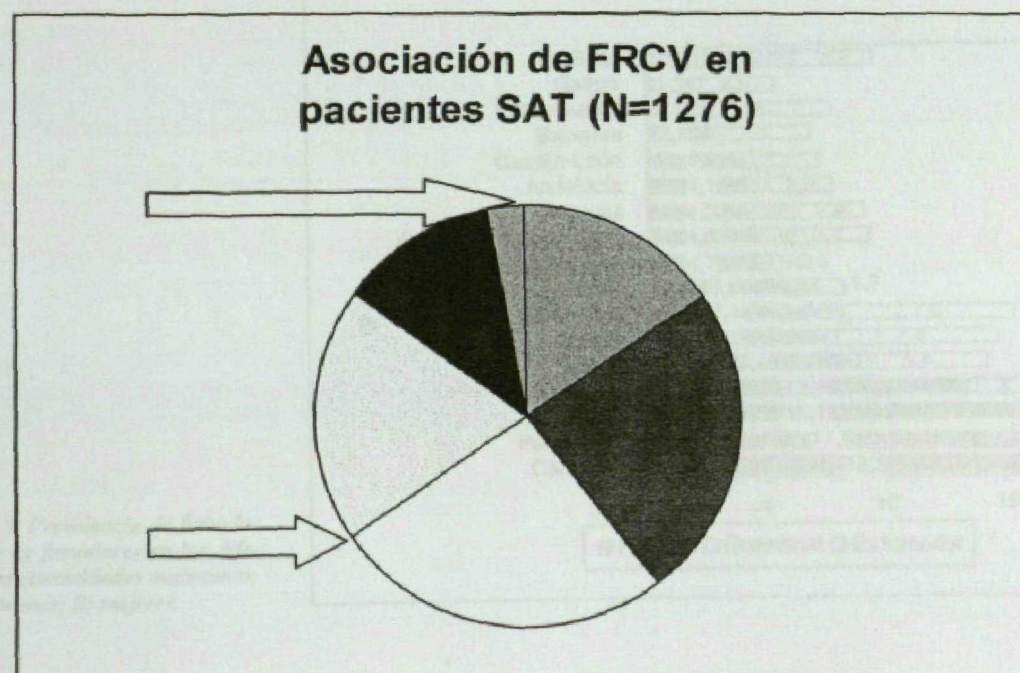
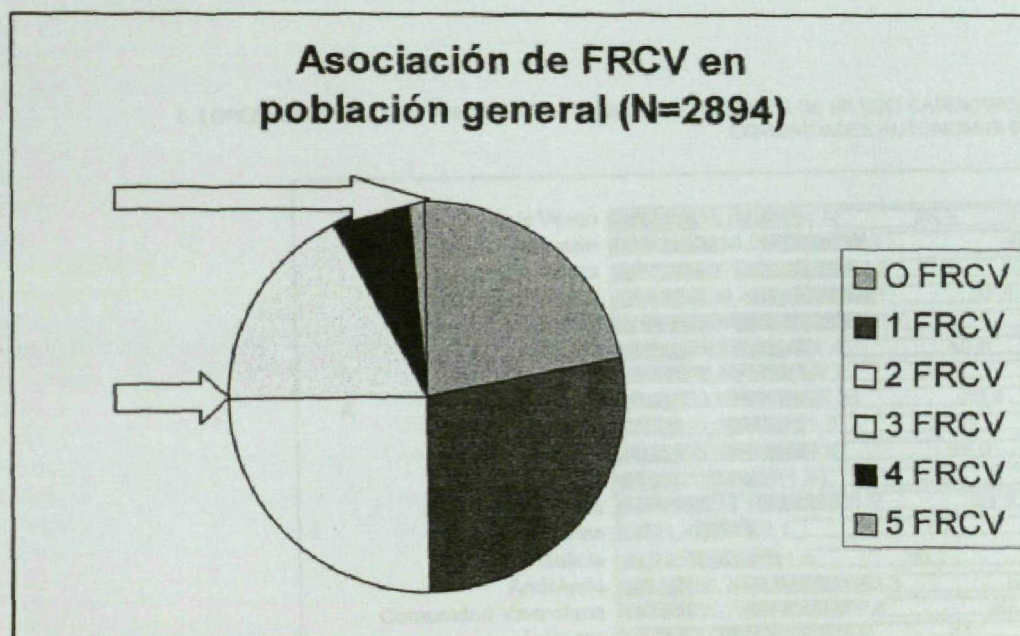


Figura 18. FRCV en el estudio PANES

(Tomado de la cita 64)

L. LÓPEZ-BESCÓS ET AL.- PREVALENCIA DE ANGINA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS DIFERENTES COMUNIDADES AUTÓNOMAS DE ESPAÑA: ESTUDIO PANES

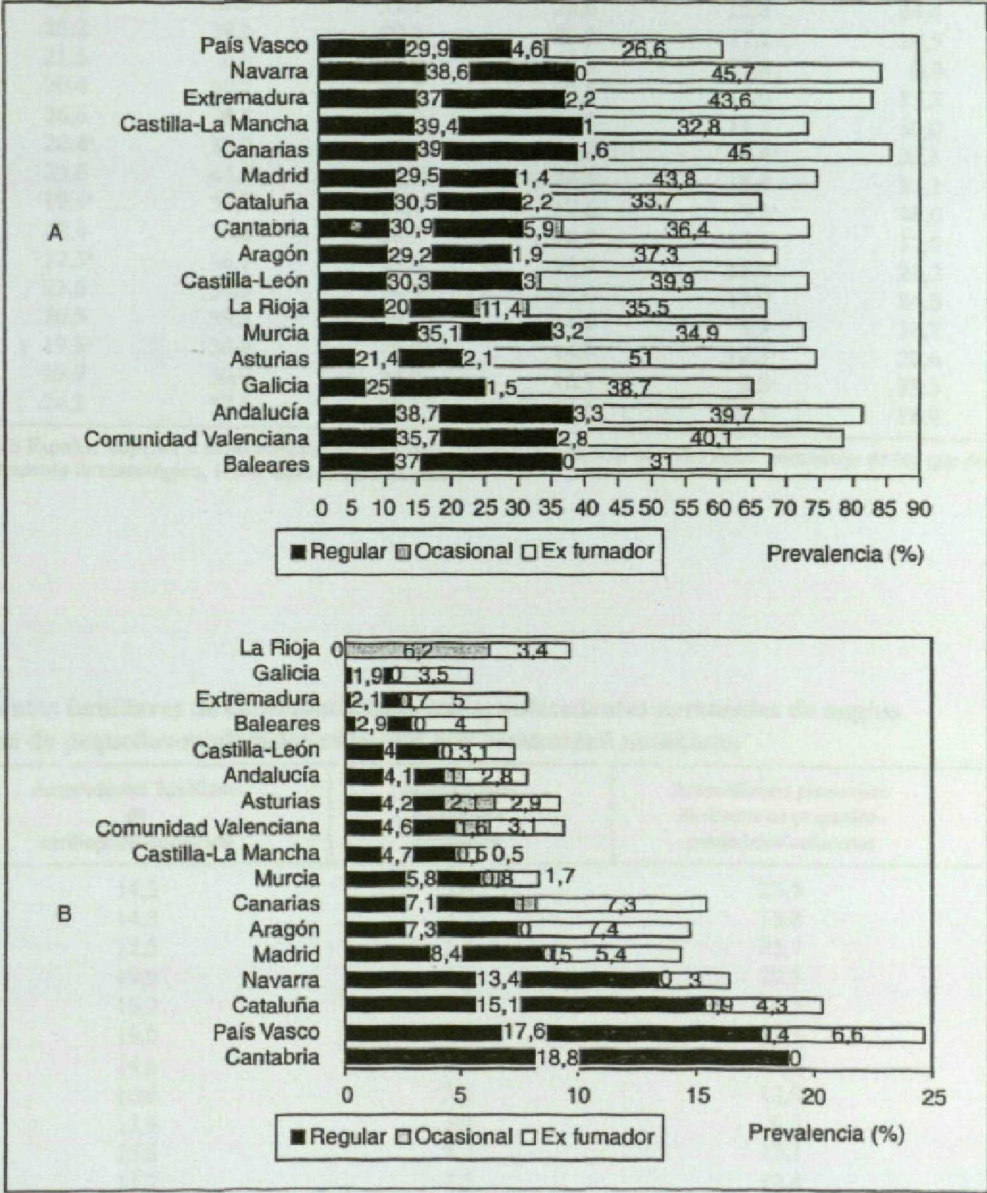


Fig. 5. Prevalencia de fumadores y ex fumadores en las diferentes comunidades autónomas; A: varones; B: mujeres.

Figura 18 (continuación). FRCV en el estudio PANES

Prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular autodeclarados por comunidad autónoma

	Dislipemia	Tratamiento con fármacos	HTA	Tratamiento con fármacos	Diabetes	Tratamiento con fármacos
Andalucía	25,7	42,6	38,8	28,6	19,1 ^b	15,2
Aragón	25,0	54,6	33,2	26,8	13,8	25,6
Asturias	26,3	26,6	35,6	20,8	15,4	15,9
Baleares	22,0	30,2	39,1	28,6	15,8	34,4
Canarias	25,2	39,1	29,2	23,3	17,1	10,5
Cantabria	21,6	6,9	32,3	19,4	17,4	0,0
Castilla-La Mancha	20,4	30,2	31,8	22,2	12,0	13,3
Castilla-León	26,6	28,8	29,2	18,5	11,1	30,0
Cataluña	20,4 ^a	38,2	23,9 ^a	16,2	11,4 ^a	21,1
Comunidad Valenciana	25,6	43,3	36,3 ^b	24,5	15,4	11,1
Extremadura	19,4 ^a	37,7	24,9 ^a	17,6	9,1 ^a	48,0
Galicia	28,8	36,6	28,7	18,8	15,1	17,9
Madrid	27,3 ^b	36,1	32,6	22,9	15,4	21,2
Murcia	23,6	35,9	24,3 ^a	21,0	13,9	24,3
Navarra	20,5	39,3	23,1 ^a	14,9	8,9	16,7
País Vasco	19,8 ^a	30,8	25,7 ^a	14,9	10,3 ^a	22,6
La Rioja	29,9	30,0	24,2	16,7	4,5 ^a	33,3
España	24,2	37,4	31,1	21,6	14,3	18,9

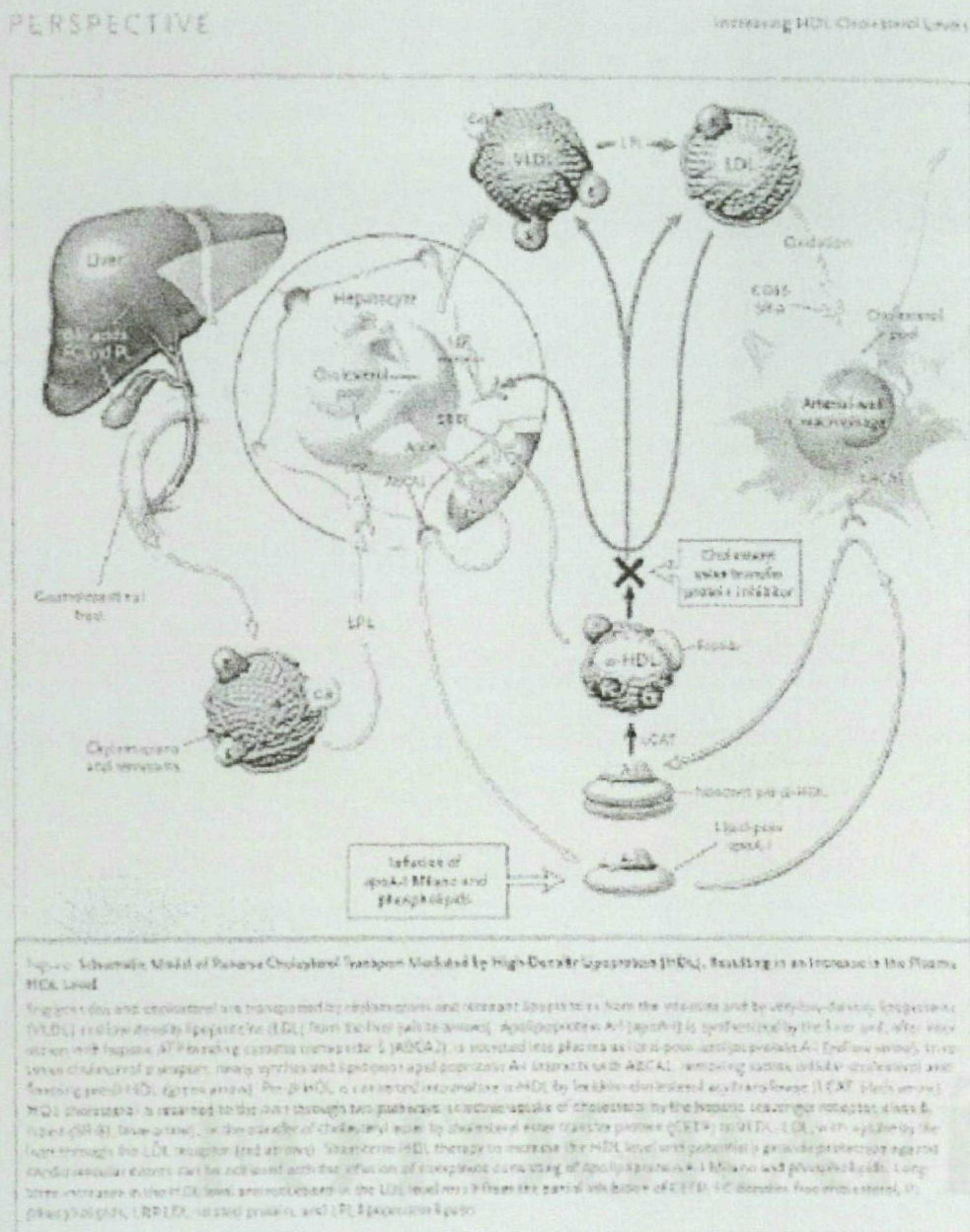
^aInferior a la prevalencia del global de España; ^bsuperior a la prevalencia del global de España; tratamiento con fármacos: porcentaje de los que declaran el factor para el que reciben tratamiento farmacológico; HTA: hipertensión arterial.

Prevalencia de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, antecedentes personales de angina y de disnea de pequeños-moderados esfuerzos por comunidad autónoma

	Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	Antecedentes personales de angina	Antecedentes personales de disnea de pequeños-moderados esfuerzos
Andalucía	14,3	3,8	25,5
Aragón	14,8	2,6	13,8
Asturias	12,5	5,3	25,7
Baleares	19,9	4,0	22,3
Canarias	16,2	2,7	24,3
Santander	19,0	0,7	15,3
Castilla-La Mancha	14,6	2,3	22,0
Castilla-León	16,6	3,6	12,0
Cataluña	12,9	3,2	9,3
Comunidad Valenciana	15,5	3,7	17,1
Extremadura	13,2	1,5	12,4
Galicia	12,2	4,1	22,3
Madrid	15,2	3,9	16,9
Murcia	11,3	4,0	19,1
Navarra	11,7	2,9	4,4
País Vasco	14,5	2,2	6,2
La Rioja	13,6	4,5	10,4
España	14,3	3,4	16,8

Figura 19. Modelo actual del metabolismo del HDL colesterol

(Tomado de la cita 109)



EXPLORACIÓN FÍSICA

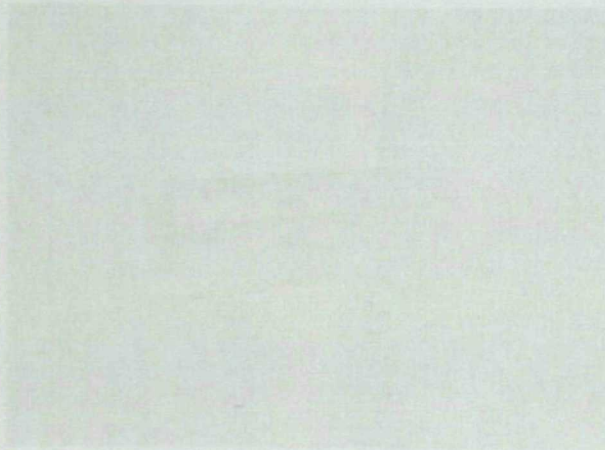


Foto 1. Medición de peso (en kg).

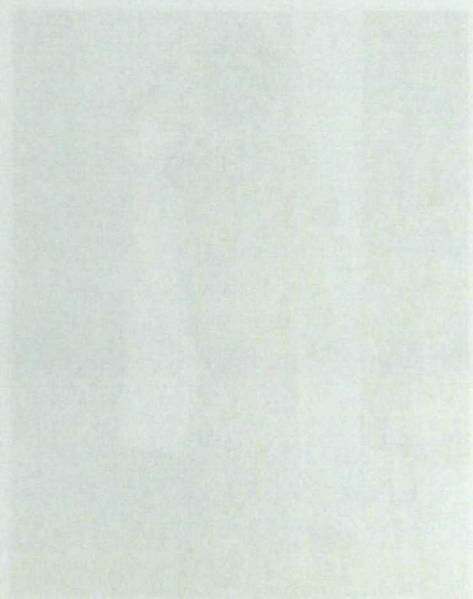


Foto 2. Medición de talla (en cm).



Foto 3. Medición de circunferencia de cintura (en cm).

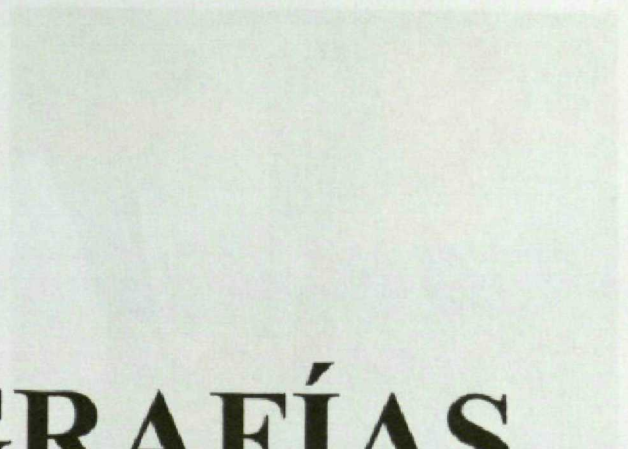


Foto 4. Medición de circunferencia de brazo (en cm).

FOTOGRAFÍAS

EXPLORACIÓN FÍSICA



Foto 1. Medición de peso (en kg).

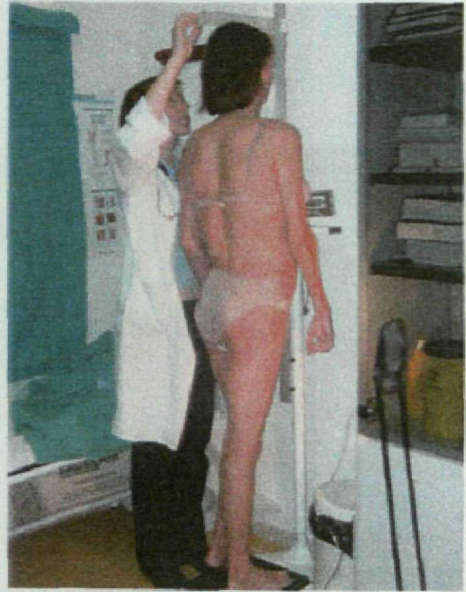


Foto 2. Medición de talla (en cm).



Foto 3. Medición de circunferencia de cintura (en cm).

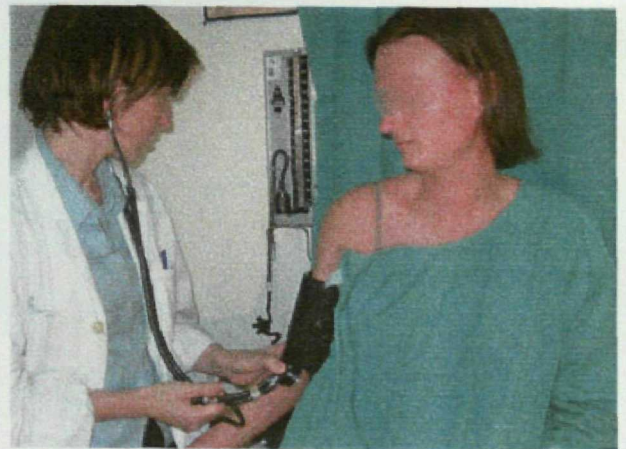


Foto 4. Medición de presión arterial (en mmHg).

AFECCIÓN NEUROMUSCULAR



Foto 5. Amiotrofias distales y pie en equino.

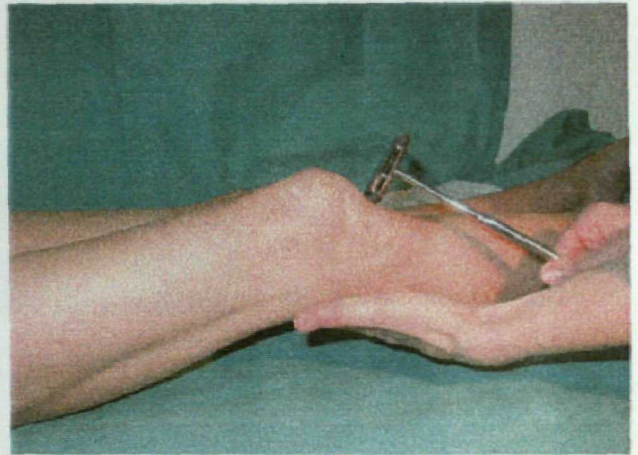


Foto 6. Reflejos disminuidos o abolidos



Foto 7. Neuropatía motora

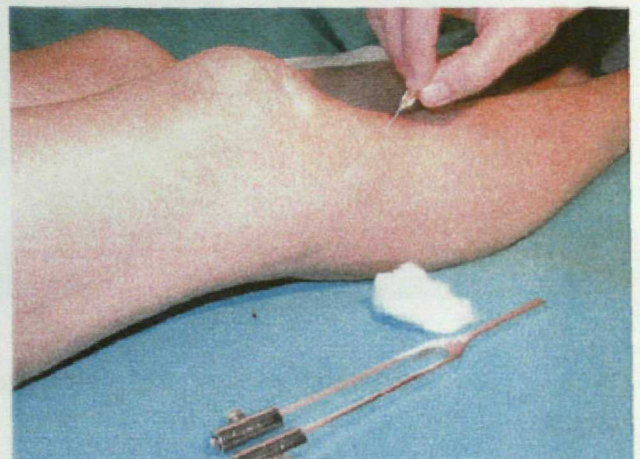


Foto 8. Neuropatía sensitiva

AFECCIÓN ARTICULAR

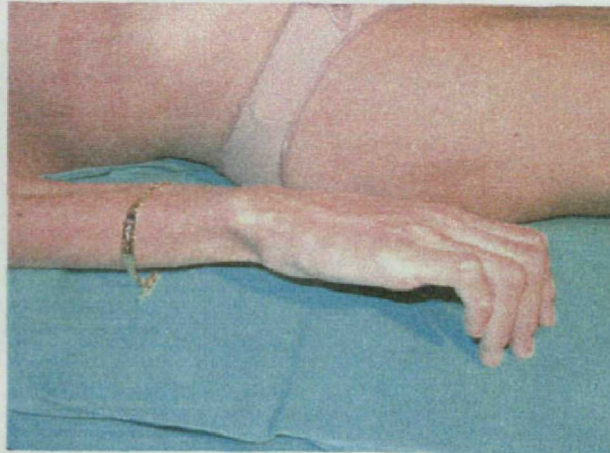


Foto 9. Contracturas en dedos de manos y muñecas



Fotos 10 y 11. Contracturas en dedos de pies y tobillos

AFECTACIÓN DE MUCOSAS

AFECTACIÓN CUTÁNEA



Foto 12. Xeroftalmia (Test de Shirmer)



Foto 13. Xerostomía

AFECCIÓN CUTÁNEA



Foto 14. Madarosis, alopecia difusa y piel gutata en escote y cuello



Foto 15. Piel atrófica y disminución de vello

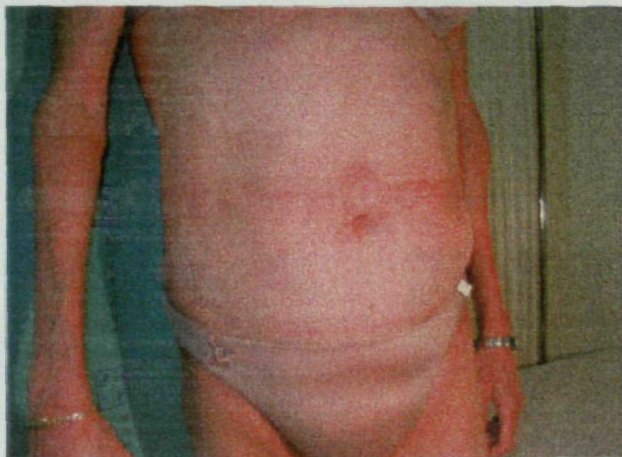


Foto 16. Piel esclerodermiforme: máculas hiperpigmentadas en áreas de roce



Foto 17. Máculas hipopigmentadas sobre fondo hiperpigmentado

AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS



Foto 18. Afectación cardio-pulmonar



Foto 19. Afectación hepática

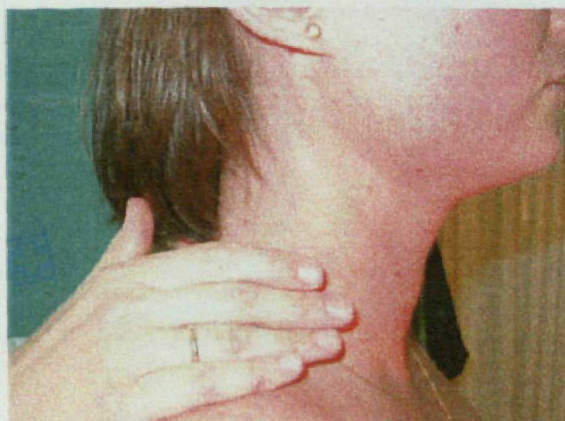
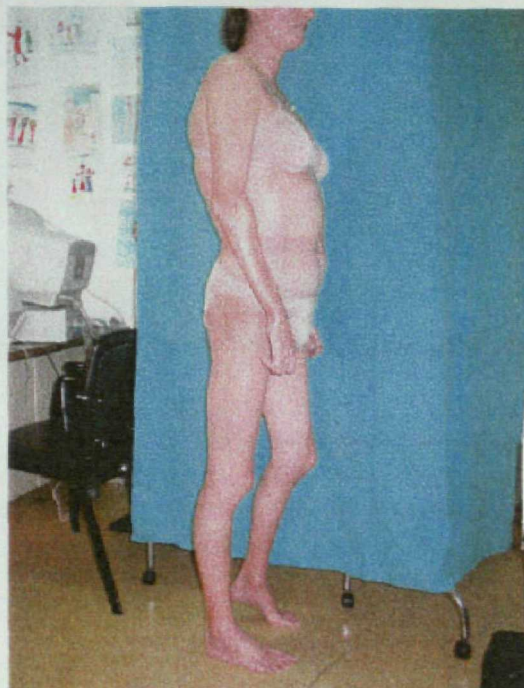


Foto 20. Afectación tiroidea

FENOTIPO SAT



Fotos 21,22 y 23. Lipodistrofia, obesidad troncal y amiotrofia distal.

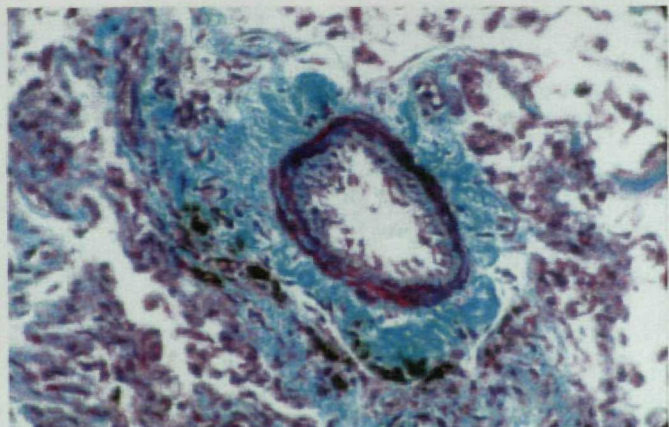


Foto A:
LESIÓN VASCULAR BÁSICA:
FASE AGUDA o inicial. PULMÓN: arteria de mediano calibre con lesión intimal: vacuolización del endotelio y edema subendotelial.
(Tricrómico de Masson, X200).

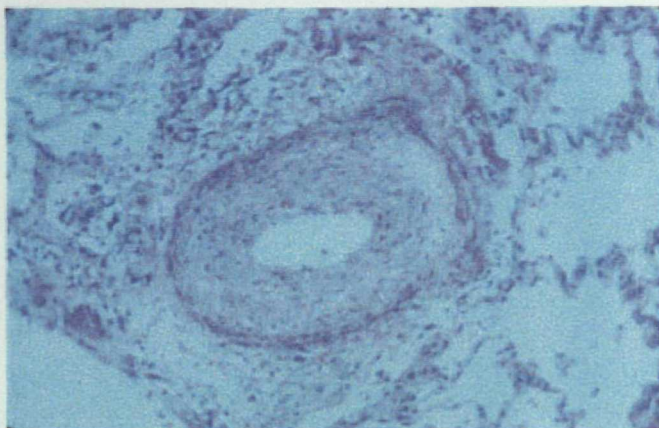


Foto B:
LESIÓN VASCULAR BÁSICA:
FASE CRÓNICA o evolucionada. PULMÓN: arteria de mediano calibre con estenosis concéntrica de la luz por engrosamiento de la pared, a expensas de una proliferación fibroblástica con formación de colágeno a nivel subendotelial.
(Hematoxilina-Eosina, X200).

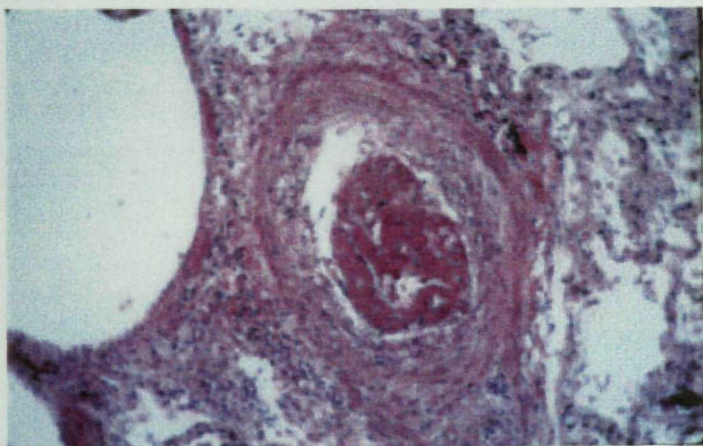


Foto C:
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.
Arteria de mediano calibre que muestra, ocluyendo gran parte de la luz, un trombo fibrino-hemático en vías de organización.
(Hematoxilina-Eosina, X200).

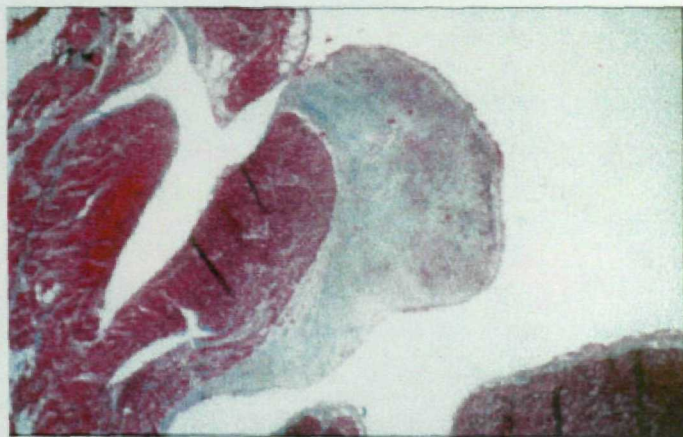


Foto D:
ENDOCARDITIS TROMBÓTICA NO INFECCIOSA.
Masa de fibrina adherida a la superficie endocárdica sin reacción inflamatoria acompañante.
(Tricrómico de Masson, X40)